FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON
Année 1960 N° 52

LES MANIFESTATIONS NEUROLOGIQUES LIEES AUX TRAITEMENTS PHENOTHIAZINIQUES EN PSYCHIATRIE

(Classification sémiologique, données évolutives et hypothèses pathogéniques tirées de l'étude statistique de 508 observations personnelles)

T H E S E

présentée

à la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Lyon

et soutenue publiquement le 30 Mars 1960
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

M. ROSIER Yves

Interne des Hôpitaux Psychiatriques

Né le 28 Février 1933

à LYON

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON
Année 1960 N°

LES MANIFESTATIONS NEUROLOGIQUES LIEES AUX TRAITEMENTS PHENOTHIAZINIQUES EN PSYCHIATRIE

(Classification sémiologique, données évolutives et hypothèses pathogéniques tirées de l'étude statistique de 508 observations personnelles)

T H E S E

présentée

à la Faculté **Mixte** de Médecine et de Pharmacie de Lyon

et soutenue publiquement le 30 Mars 1960
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

M. ROSIER Yves

Interne des Hôpitaux Psychiatriques

Né le 28 Février 1933

à LYON

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

FACULTE MIXTE DE MEDECINE
& DE PHARMACIE DE LYON

PERSONNEL DE LA FACULTE

M. J. LEPINE : Doyen honoraire

M. H. HERMANN : Doyen
Correspondant de l'Institut

M. M. LEVRAT : Assesseur

Professeurs Honoraires

MM. NICOLAS, COLLET, GUIART, CADE, PATEL, LEPINE, TRILLAT, MOURIQUAND, MAZEL, GARIN, GATE, MARTIN, GABRIELLE, SANTY

Professeurs

MM. HERMANN	Physiologie
CIBERT	Clinique Urologique
PONTHUS	(détaché à Beyrouth) Physique biologique, radiologie, physiothérapie
DECHAUME	Clinique neuro-psychiatrique & hygiène mentale
ROCHET	Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire
	Clinique des maladies infectieuses et bactériologie
CHAMBON	Chimie organique et toxicologie
WERTHEIMER	Clinique chirurgicale
DELORE	Hydrologie thérapeutique, climatologie & écologie sociale
PAUPERT-RAVAULT	Clinique médicale
FROMENT	Clinique & prophylaxie cardio-vasculaires
CROIZAT	Clinique médicale
ENSELME	Chimie biologique et médicale
MALLET-GUY	Clinique chirurgicale
GUILLEMINET	Clinique chirurgie orthopédique et de chirurgie infantile
REVOL	Pharmacie galénique et matière médicale
POLLOSSON	Clinique gynécologique
PIGEAUD	Clinique obstétricale
BOURRET	Médecine du travail
LEVRAT	Clinique médicale
SOHIER	Hygiène et action sanitaire et sociale
DUCLOS	Clinique stomatologique
BERNHEIM	Clinique médicale infantile et hygiène du 1er âge
JOURDAN	Biologie médicale et pharmacodynamie
NETIEN	Botanique et cryptogamie
BERTRAND	Clinique chirurgicale
BADINAND	Chimie analytique pharmaceutique
DREVON	Pharmacie et Pharmacologie
ROCHE	Médecine légale et déontologie
COUDERT	Parasitologie et pathologie exotique
MOUNIER-KUHN	Clinique oto-rhino-laryngologique
PAUFIQUE	Clinique ophtalmologique
THIERS	Clinique dermatologique et syphiligraphique
BRUN	Clinique de pneumo-phtisiologie
CREYSSEL Jean	Clinique traumatologique des membres
DARGENT	Cancérologie
GUICHARD	Anatomie pathologique
GIRARD Paul	Pathologie générale et expérimentale
LATARJET	Anatomie
PEYCELON	Pathologie chirurgicale

MM.	GIRARD Marcel	Thérapeutique
	VACHON	Pathologie médicale
	GALY	Physio-pathologie des voies respiratoires
	X	Histologie

Professeur à titre personnel

M.	BERGER	Physique nucléaire appliquée à la médecine

Professeurs titulaires sans chaire

MM.	BANSSILLON	Obstétrique
	ROMAN	Parasitologie
	BERTOYE	Bactériologie
	CIER J.François	Physiologie
	CHATONNET	Physiologie
	DORCHE	Pharmacie galénique et matière médicale

Maîtres de Conférences-Agrégés

MM.	PERROT Louis	Chimie organique et toxicologie
	FEROLDI Jacques	Anatomie pathologique
	CIER André	Pharmacie et pharmacologie
	CREYSSEL Roger	Chimie biologique et médicale
	DUROUX Emile	Anatomie
	BRETTE René	Thérapeutique
	DUMONT Louis Prosper	Histologie
	THIVOLET Jean	Hygiène
	GARIN Jean Paul	Parasitologie
	MORET Robert	Physique
	ODDOUX Lucien	Botanique et cryptogamie

Agrégés en exercice

MM.	LECUIRE	Chargé d'enseignement	Neuro-chirurgie
	GONIN André	d°	Cardiologie
	MATHIEU Jacques		Obstétrique
	MARION Joseph		Orthopédie
	PONT Maurice	Chargé d'enseignement	Propédeutique médicale
	VIGNON Georges	d°	Pathologie médicale
	REVOL Louis	d°	Pathologie médicale
	JAUBERT de BEAUJEU	d°	Pathologie chirurgicale
	TRAEGER Jules	d°	Médecine générale
	GUILLEMIN Georges	d°	Pathologie chirurgicale
	PAPILLON Jean	d°	Electro-radiologie
	BURTHIAULT René	d°	Obstétrique
	FRANCOIS René	d°	Pédiatrie, Puériculture
	GUINET Paul		Médecine générale
	SAUTOT Jean		Pathologie chirurgicale
	MARION Pierre		Chirurgie générale
	MICHAUD Pierre		Chirurgie générale
	MONNET Paul		Maladies infectieuses
	GIGNOUX Marcel		O. R. L.
	FREIDEL Charles		Stomatologie
	PLAUCHU Marcel		Médecine générale
	DEVIC Michel	Chargé d'enseignement	Pathologie médicale
	COLIN Marcel	d°	Médecine légale
	GUYOTAT Jean	d°	Neurologie
	DUMONT Martial	d°	Obstétrique
	DURAND Louis Noël	d°	Urologie
	FRANCILLON Jacques	d°	Chirurgie générale
	DESPIERRES Charles		Médecine générale

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550014_0045

MM.	de MOURGUES Georges	Chirurgie générale
	SAUBIER Eugène	Chirurgie générale
	COLOMB Daniel	Dermatologie
	TOLOT François	Médecine du travail
	SCHOTT Bernard	Neurologie Psychiatrie
	BONAMOUR Georges	Ophtalmologie

Examinateurs de la Thèse

Monsieur le Professeur DECHAUME, Président

Messieurs : REVOL L.
SCHOTT B.
GUYOTAT J.

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur J. DECHAUME

Dans le service duquel se situe notre premier contact avec la Neuro-Psychiatrie et qui sut nous diriger dans tant de circonstances depuis notre entrée dans la spécialité.

Monsieur le Professeur L. REVOL

Dont nous avons toujours trouvé le bienveillant appui au cours de nos travaux à l'Hôpital du Vinatier.

Monsieur le Professeur Agrégé B. SCHOTT

Qui par son enseignement nous a permis d'aborder l'étude des rapports, dont nous faisons état, entre l'expression neurologique et l'état mental.

Monsieur le Professeur Agrégé J. GUYOTAT

Qui nous a ouvert bien des domaines dans la spécialité psychiatrique et avec qui nous avons bien souvent discuté de l'interprétation des signes que nous décrivons aujourd'hui.

A MONSIEUR LE DOCTEUR L. BOURRAT

Nous tenons à lui exprimer ici une particulière reconnaissance puisque nous avons eu la joie de faire partie de ces générations d'étudiants qu'il guide et conseille avec tant de dévouement.

A MONSIEUR LE DOCTEUR P. BROUSSOLLE

Grâce à qui nous avons pu nous familiariser avec les travaux qui se poursuivent à l'Hôpital du Vinatier dans le domaine de l'expérimentation thérapeutiques ; c'est dans son service que nous avons observé un grand nombre de cas rapportés dans cette thèse.

Ce travail expose tout d'abord l'aspect clinique des signes neurologiques accompagnant les traitements par les dérivés de la phénothiazine. Le plan de classification sera différent de celui adopté par Sigwald, dont le récent rapport semble le plus complet sur la question. Cette description sera suivie d'une étude statistique portant sur 508 cures et 275 cas de syndrome neurologique.

Le problème de l'évolution immédiate et surtout lointaine du syndrome sera examiné également du point de vue statistique. Quant au problème de l'utilité thérapeutique de ces manifestations neurologiques, il sera étudié à propos de l'incidence de la psychose traitée sur l'apparition et la nature des signes neurologiques. Des concordances nouvelles seront mises en évidence, en particulier celles mettant en jeu la motilité.

Les travaux neurophysiologiques seront rappelés ; après examen des rapports possibles avec des manifestations pathologiques analogues, quelques idées sur la signification psychique du syndrome neurologique seront données.

Bien des points cependant de cet exposé consistent simplement en des analyses de travaux antérieurs et ne comportent pas d'apports personnels : c'est le cas en particulier des rapports avec l'épilepsie et de l'étude électroencéphalographique du syndrome. L'examen d'un grand nombre de cas nous a cependant permis d'éclairer certains aspects jusque là méconnus ou discutés et qui seront abordés de façon volontairement plus détaillée.

I - Introduction.

Préambule.
Evolution des idées depuis 1952.
Problèmes actuels.

II - Description du syndrome neurologique.

Problème de la classification.
Syndromes hyperkinétiques.
Syndromes hypokinétiques.
Modifications toniques isolées.
Tremblement.
Troubles sensitifs.
Signes pyramidaux et autres troubles neurologiques.
Signes neurovégétatifs.
Rapports avec l'épilepsie.

III - Etude statistique de 275 cas.

Conditions générales d'apparition.
Fréquences diverses.
Incidence globale.
Fréquences particulières.
Incidence de l'âge, du sexe, du terrain, du milieu, de la nature de la drogue, des doses, de la durée du traitement.

IV - Etude statistique de 275 cas (suite)

Modalités d'évolution.
Incidence globale.
Incidence de divers facteurs.
Séquelles.

V - Etude statistique de 275 cas (suite).

Le problème de l'utilité thérapeutique.
Incidence de la nature de la psychose traitée.
La notion de corrélation.
Importance des éléments kinétiques chez 326 malades.

VI - Eléments d'interprétation.

Données de l'expérimentation animale.
Données cliniques.
Données neurophysiologiques et biochimiques.
Données psychiatriques.

VII - Thérapeutique.

VIII - Conclusions.

IX - Bibliographie générale.

Bibliographie complémentaire concernant les galactorrhées.

-=-=-=-=-=-=-=-

I - I N T R O D U C T I O N

Préambule.

Evolution des idées depuis 1952.

Problèmes actuels.

A/ PREAMBULE

L'existence simultanée d'un effet thérapeutique médicamenteux et d'effets surajoutés, nuisibles ou inutiles n'ayant souvent que peu de rapport avec l'action recherchée s'observe avec maintes substances employées en Médecine. L'important est de reconnaître la réelle valeur de ces actions surajoutées et de balancer avec elles les actions favorables. Il est le plus souvent possible d'expliquer le mécanisme de ces " effets latéraux " en liaison ou non avec l'action thérapeutique.

Le cas des médications neuroleptiques occupe à ce titre une place à part. Ces médicaments présentent une grande variété de propriétés générales dont certaines sont bénéfiques et d'autres inutiles ou gênantes. Toutefois la véritable signification des signes parasites est complètement inconnue. La nature de l'action physiologique de ces drogues n'a subi qu'un commencement d'étude ; mises à part quelques notions schématiques il est impossible de décrire leur mécanisme d'action sur le système nerveux. On comprend donc qu'il soit plus difficile encore de connaître le rapport existant entre des effets apparemment nouveaux et l'action thérapeutique. Tous ces signes neurologiques très complexes, de classification encore descriptive, souvent prépondérants et spectaculaires, demanderaient à être mis à leur place dans la thérapeutique psychiatrique. Des tentatives ont été faites, des hypothèses avancées : elles ne tenaient le plus souvent pas compte des nombreux éléments modificateurs inhérents à la clinique et à la thérapeutique elle-même. De nombreuses publications ont apporté leur part à l'analyse de ces effets ; aucune n'est définitive, même dans le domaine de l'observation pure.

Il n'est pas en notre pouvoir d'apporter autre chose que de nouveaux éléments d'observation qui pourront aider à expliquer un jour la nature et la signification de ces " effets latéraux ". Il nous a en particulier semblé que l'étude d'un nombre important de cas pouvait permettre de résoudre quelques points et d'aborder l'analyse de quelques autres. Nous n'avons pas pour l'instant de méthode permettant l'exploration humaine exacte des métabolismes cellulaires nerveux, de leurs conséquences dans le fonctionnement neurologique et psychique ; on comprend que notre analyse ne sera que clinique et que les statistiques qui y figurent n'apporteront que des présomptions. Ces résultats seront néanmoins utiles puisque la revue de la littérature ne montre pas certaines précisions qui sont dans les limites que nous avons pu observer. Disons enfin que notre attitude a été celle de la plus grande prudence, donnant le plus souvent un résultat sans chercher à l'expliquer de façon plus ou moins hasardeuse ; le rôle final appartiendra, dans le domaine de la démonstration, au physiologiste et au biochimiste.

B/ EVOLUTION DES IDEES DEPUIS 1952

C'est en effet en 1952 - 1953 que l'introduction massive des dérivés phénothiaziniques et de Rauwolfia a entraîné une certaine révolution dans la thérapeutique psychiatrique ainsi que, dans les hôpitaux, les modifications notables que l'on sait, prétexte à des prises de position qui sont hors de notre propos. Dès 1952 Delay signale des modifications du comportement psychomoteur. Puis les auteurs, en particulier américains, ont plutôt tendance à signaler les incidents et les accidents hépatiques et allergiques ; c'est la période de description de l'ictère par rétention et des eczémas à la chlorpromazine. Vers 1953 1954 les auteurs rapportent volontiers des cas d'accidents vasculaires (Malineau, Schott, Baruk, Pauly). Toutefois, dès 1953, Steck observe " un syndrome parkinsonien marqué " chez une malade traitée à la chlorpromazine ; il présente une série de cas analogues en novembre 1954 à la Société Médico-Psychologique. Il retrouve des incidents de type extra-pyramidal chez un tiers des malades qu'il a traités à la réserpine. Il insiste à ce propos sur la ressemblance avec les états post-encéphalitiques observés après 1920. Dans la discussion qui suit, la nature extra-pyramidale des signes est mise en doute : c'est à cette époque qu'on parle d'hystérie, renouvelant ainsi l'ancienne opinion plaçant la maladie de Parkinson parmi les névroses. Labhardt écrit en 1953 : " nous avons dû cesser le traitement après quelques jours, à cause de la survenue d'un tremblement... D'autres malades ont présenté de la gêne des mouvements et de la mimique ressemblant à un léger syndrome parkinsonien ". Il signale la réversibilité complète à l'arrêt du traitement et qualifie d'"hystériforme"un tableau complexe avec contractures en opistothonos qu'il observe chez deux de ses malades. Chatagnon et Chanoit décrivent la "psychoplégie transitoire" à la suite d'administration d'un dérivé de la phénothiazine (1953). Hacquard, Mercier et Dampt relatent dès 1954 l'apparition d'un syndrome parkinsonien dû à la chlorpromazine. Lehmann, Haase, Giacomini et Odsterman décrivent des incidents modifiant la motricité. Thiébaux et coll rapportent des cas assez typiques d'atteinte extra-pyramidale (1954).

Le Colloque International sur la chlorpromazine en 1955, rappelle les complications cardiovasculaires (Vallat et coll Maurice), les intolérances digestives et allergiques (Cossa, Vallat, Ask, Lambert), rhumatismaux (Borel et coll). Mais dans ce colloque, qui marquera une date importante dans l'histoire des neuroleptiques, la fréquence des incidents neurologiques commence d'apparaître. Si Cossa ne les mentionne pas dans sa revue de quelques incidents d'utilisation de la chlorpromazine, Sigwald distingue déjà les signes "majeurs" : paresthésie des membres inférieurs, akathisie, tremblements ; il fait d'ailleurs remarquer que des signes de Parkinson authentiques peuvent être favorablement influencés. Henry Ey place les "troubles neurologiques" dans les "réactions d'intolérance" vis-à-vis de la chlorpromazine ; il décrit un "syndrome pseudo-parkinsonien"

qu'il considère comme réversible, sauf dans un cas particulier qu'il cite ; il rapporte aussi le cas d'une dystonie d'attitude. Letailleur et Coll. insistent sur la rareté du tableau parkinsonien au complet avec attitude figée, rigidité musculaire, tremblements caractéristiques et insistent sur les troubles de l'écriture, mentionnant des crises oculogyres. Steck pense " qu'un syndrome parkinsonien complet avec attitude figée, rigidité musculaire, tremblements caractéristiques, pro et rétropulsion, salivation, séborrhée faciale est plutôt rare ". Par contre un syndrome plus discret, qualifié d'après Stachelin de " parkinsonoïde ", où le ralentissement psychomoteur prédomine, est le plus fréquent. Le syndrome neurologique est considéré comme réversible. Flügel traite ses malades " en réalisant systématiquement des états parkinsoniformes ", conception thérapeutique sur laquelle nous reviendrons. Delay, Deniker et coll. insistent sur l'importance du tremblement et fournissent un argument intéressant : l'étude électromyographique du tremblement à la chlorpromazine ne montre pas de différence avec le tremblement parkinsonien. Baruk rapporte l'observation d'un syndrome catatonique provoqué par la chlorpromazine. Lambert fait une revue complète très documentée des complications générales ; mais il ne dissocie pas de façon nette les modifications purement psychiques ("syndrome psychique des neuroleptiques" de Delay) des symptômes neurologiques. Il décrit un tableau parkinsonien assez typique puis discute le pouvoir épileptogène, notion introduite par Montassut. Cargnello donne une classification très ordonnée des incidents de tous ordres, et sépare nettement le syndrome extra-pyramidal. Il distingue "un syndrome diécenphalique, observable dans la majorité des cas... et un syndrome acinético - hypertonique... en général oligo-symptomatique ". Il insiste sur la ressemblance avec le syndrome post-encéphalitique, citant l'argument électromyographique (Zambianchi et Declich).

A partir de cette époque un nombre assez grand d'observations va être rapporté, surtout après l'apparition de dérivés phénothiaziniques dits "pipéraziniques" (prochlorpémazine, thiopropérazine) (Broussolle et Dubor, Delay dans plusieurs articles). Géraud et Gayral, Mahoudeau et Dubrisay, De Gennes et Bricaire, Le Guillant, Sigwald, Collier, Benoît, Giacobini, Buisine, Chambon, Frey, Lafont et Duc, Manceaux, Massonat, Pauly, Perrin, Soucachet et de nombreux autres rapportent toute une série de tableaux cliniques, ceci pour la littérature française ; Kulenkanpf et Tarnow, Eicke, Schonecker, Haase, Brander, Flügel, Conrad et Damanowski en Allemagne ; Denber, Freyhan, Kirschner, Lehmann, Hall et Jackson et certainement beaucoup d'autres aux Etats-Unis ; Lomas, Hare, O'Hara en Angleterre ; Belloni, Priori et Cargnello en Italie apportent également des cas cliniques.

En France les thèses de Mlle. Mordret et de Molkhov reprennent la question dans son ensemble. Le rapport de thérapeutiques psychiatrique de Gayral au Congrès de Lyon (1957) critique le terme de "syndrome neuroleptique". L'auteur ne distingue pas nettement les signes neurologiques des modifications

purement psychiques ; il introduit la notion de "syndrome des premiers jours" et de "syndrome d'imprégnation profonde"; une telle distinction ne nous a pas paru nécessaire ni même véritable, tout au moins pour la chlorpromazine. Dans ce domaine, ce rapport témoigne de l'attitude assez sceptique vis-à-vis de la thérapeutique par les neuroleptiques, attitude introduite par Le Guillant après la communication de Barahona Fernandes en 1955: le "syndrome d'imprégnation" consiste surtout en lassitude, inhibition et ne représente qu'un inconvénient, un élément défavorable dans l'utilisation des neuroleptiques. A la même époque et dans un autre ordre d'idées, Schott et Broussolle, puis Delay et Deniker proposent, les premiers au sujet de la prochlorpémazine, les seconds à propos de la thiopropérazine, un regroupement et une classification des signes. Avec Broussolle nous examinons en 1958 le devenir de 163 malades ayant présenté des signes neurologiques pour arriver à la notion de réversibilité pratiquement constante. En 1959 enfin une revue d'ensemble de la question est faite par Sigwald, Bouttier et Mme Courvoisier dans le cadre du Congrès Neurologique International consacré aux accidents neurologiques des thérapeutiques modernes. Ce remarquable exposé fait le point des principales découvertes et opinions actuelles sur la question.

Des points particuliers font l'objet d'études séparées. C'est ainsi qu'en 1955 Sigwald décrit l'action supressive de la chlorpromazine sur les myoclonies ; en 1956 Bergouignan et coll. décriront "un syndrome myoclonique intense apparaissant avec l'administration de chlorpromazine et disparaissant avec son arrêt".

Du point de vue physiologique les travaux de Hiebel, Bonvallet et Dell, de Terzian, de Rinaldi et Himwich, de Lehmann, de Grenell et coll. montrent l'action freinatrice, au niveau de la substance réticulée du tronc cérébral, de la chlorpromazine sur le processus de désynchronisation réalisant une inhibition de la réaction d'éveil ; une "facilitation" épileptique secondaire par blocage des influx désynchronisants ; les données précises concernant les dérivés de la phénothiazine ne semblent pas actuellement aller bien plus loin. Il est difficile en conséquence de discuter du mécanisme d'action directe sur le système nerveux extra-pyramidal.

La description de signes neuro-végétatifs entre en général dans les descriptions des signes neurologiques accompagnant les traitements neuroleptiques. Une place à part est à faire pour les galactorrhées, signalées par Deshaies, Winnik et Tennenbaum, Perrault, étudiées en 1959 par le groupe lyonnais et par Mlle Rives.

C/ PROBLEMES ACTUELS

De l'ensemble des opinions nées de l'existence des signes neurologiques, une des idées les plus intéressantes est celle introduite en Suisse et en Allemagne par Flügel et Haase et aux Etats-Unis par Freyhan. Ces auteurs, allant plus loin qu'une simple description des phénomènes, ont considéré les signes neurologiques comme des témoins de l'action thérapeutique et sont allés jusqu'à les provoquer pour obtenir une guérison. Déjà, Steck, Stachelin, Labhardt, frappés par la fréquence du tableau "parkinsonoïde" chez les malades traités pressentent que les signes neurologiques sont peut être le témoin de l'action thérapeutique ; Flügel franchit un degré de plus et les déclare nécessaires: "au cours des expériences cliniques, dit-il en 1955, il nous imposait de croire que ces phénomènes soient en relation intime à l'effet spécifique des médicaments et au but thérapeutique que nous aspirons à obtenir. C'est pourquoi nous nous sommes occupés de produire ces états systématiquement". C'est également l'opinion de Haase qui, en 1958, résume ses travaux précédents dans un article publié en France. Il souligne implicitement les corrélations qui existent entre l'impulsion psychique et la motilité. Il reprend l'opinion de Stachelin et soutient la notion de corrélation entre les symptômes parkinsoniens et l'effet thérapeutique. Si jusque là Haase fait état d'expériences cliniques véritables et intéressantes, nous ne pouvons cependant pas le suivre dans certaines explications neurophysiologiques où il tente de composer motilité extra-pyramidale et impulsion psychique dans diverses formations cérébrales.

Freyhan adopte une attitude plus nuancée. Il considère déjà l'inhibition psycho-motrice comme un critère de définition neuroleptique. Il souligne la nécessité d'un classement nouveau des maladies mentales en fonction des effets thérapeutiques et en particulier des syndromes psychomoteurs. Il pense qu'il ne faut pas considérer les manifestations extra-pyramidales comme dûes à la toxicité et au surdosage. "Les symptômes extra-pyramidaux sont des éléments neuro-physiologiques de l'action neuroleptique, variant des petits troubles moteurs (micrographie) à une série de syndromes striés graves ". Sans être aussi catégorique que Flügel, qui recherche l'apparition des signes, Freyhan pense donc que leur survenue peut être un témoin d'action thérapeutique. Nous aurons l'occasion de revenir sur ces idées à propos d'une statistique personnelle.

Une opinion toute inverse est soutenue par certains auteurs français depuis la communication parisienne de Barahona Fernandes en 1955 : quelques psychiatres tendent à considérer les signes neurologiques d'hypokinésie et d'hypotonie comme les reflets d'une hypoactivité mentale avec passivité (Balvet), attitude qui a été trouvée gênante, même pour l'établissement d'une

psychothérapie. Beaucoup insistent sur l'impression pénible ressentie par le malade (Held, Le Guillant, groupe lyonnais). Nous verrons, chemin faisant, ce que l'étude de cas nombreux peut apporter à cette question ; il est cependant regrettable que des opinions hâtives ne tenant compte que d'un aspect du problème (négligeant en particulier les symptômes hyperkinétiques) aient été dressées comme des arguments contre l'emploi des neuroleptiques.

II - DESCRIPTION DU SYNDROME NEUROLOGIQUE

Problème de la classification.

Syndromes hyperkinétiques.

Syndromes hypokinétiques.

Modifications toniques isolées.

Tremblement.

Troubles sensitifs.

Signes pyramidaux et autres troubles neurologiques.

Signes neurovégétatifs.

Rapports avec l'épilepsie.

A/ PROBLEME DE LA CLASSIFICATION

La plupart des auteurs se contentent d'une analogie approximative avec le classique syndrome de Parkinson post-encéphalitique, en décrivent donc les signes cardinaux, puis placent à part un ensemble souvent hétéroclite de " raretés " sémiologiques. L'apparition des dérivés pipérazinés, et le cortège de manifestations nouvelles qu'ils entrainent a nécessité une plus grande rigueur descriptive. Nous retiendrons essentiellement les études de Schott et Broussolle, (1957), celles de Delay, Deniker, Ropert, Eurieult et Barande (1958) et celle de Sigwald, Bouttier et Mme Courvoisier (1959).

Schott et Broussolle distinguent : les hypertonies permanentes, d'allure extra-pyramidale, catatonique, dans lesquelles ils retrouvent un tableau parkinsonien post-encéphalitique assez net ; les mouvements excitomoteurs, où ils classent les hypertonies paroxystiques (et où se classent, paradoxalement en apparence, les attitudes ou les spasmes toniques le plafonnement le trismus) et les mouvements anormaux ; les mouvements rythmés ou stéréotypés d'agitation psycho-motrice totale ou durable (akathisie, festination).

Delay et Deniker distinguent à leur tout :

- Un syndrome akinétique sans hypertonie, cadre large groupant tous les cas "d'indifférence psychomotrice". Il s'agit de la "non initiative motrice" de Lhermitte.
- Un syndrome akinéto-hypertonique réalisant un tableau parkinsonien labile ou durable.
- Un syndrome hyperkinétique.
- Des crises excitomotrices.
- Un syndrome hyperkinéto-hypertonique : "hypotonie croissante et besoin incessant de marcher" (tasikinésie). L'association est cliniquement assez nouvelle. Elle est, selon Delay, plus spéciale à la thiopropérazine.
- Un syndrome neurovégétatif.

La plus récente classification, celle de Sigwald, est aussi la plus complète, puisqu'on y trouve les catégories suivantes :

- Syndrome akinétique, tel que l'entend Delay ; l'auteur précise sa définition en citant la description du "syndrome neuroleptique à prédominance psychomotrice" de Le Guillant.
- Syndrome akinéto-hypertonique ou syndrome parkinsonien. Le tableau est alors décrit en fonction de la maladie de Parkinson et englobe les tremblements associés.

- Syndrome dyskinéto-hypertonique, ou excito-moteur, terme continué de P. Marie et G. Lévy, que Sigwald critique à bien juste titre, lorsque on y fait entrer "des réactions motrices faites.. de contractures durables, l'accès se déroulant suivant un certain ordre et se reproduisant de manière indentique" et auquel le terme d'"excito" s'applique mal. Nous avons vu déjà cet écueil de vocabulaire à propos de la classification de Schott et Broussolle.

C'est là que Sigwald classe les dyskinésies facio-bucco-linguo-pharyngées, les dystonies et hypotonies, en distinguant les formes aigues et chroniques.

- Dystonies, d'attitude, isolées.
- Tremblements,
- Paresthésies et parakinésies, ces dernières comprenant l'akathisie, la tasikinésie, les oscillations lentes du corps, les myoclonies.
- Crises oculogyres.
- D'autres troubles, en particulier pyramidaux, dont Sigwald apporte 4 cas, tous dus il est vrai à un dérivé particulier.
- Signes végétatifs.
- Epilepsie.

Il ne nous appartient pas de critiquer ces diverses classifications. Nous pouvons cependant remarquer qu'elles procèdent de deux tendances : la description sémiologiques prime ; de même l'essai de faire "coincider" les tableaux observés avec les aspects connus des syndromes parkinsoniens, en particulier la forme post-encéphalitique. Ceci aboutit à des catégories purement sémiologiques ("Dystonies", "tremblements") et à des syndromes groupant plusieurs signes (syndromes "akinéto-hypertonique"). Nous sommes convaincus de la réalité fréquente de ces dernières associations ;en fait, mais à des degrés moindres, l'association diverse de tous les signes entre eux existe tout aussi bien. L'étude d'un nombre relativement grand de cas nous a démontré cette complexité, et la difficulté d'une classification inspirée de la fréquence clinique. Que convient-il donc de faire ?

Du point de vue purement analytique, les signes affectent trois activités neurologiques particulières : l'activité tonique, la motricité en général, la sphère neurovégétative. Ce n'est pas ici le lieu d'examiner quel moyen terme éventuel relie les trois activités. Mais on peut remarquer, du point de vue clinique cette fois, l'importance considérable de l'hypo-ou de l'hypertonie, de l'hypo-ou de l'hyperkinésie. Une grande partie de l'expression clinique du malade tient dans ce cadre. De plus, nous ne devons pas séparer l'étude des signes neurologiques de celle de l'état antérieur, autant qu'il est possible. Nous nous

sommes efforcés d'analyser cet état antérieur, les particularités toniques et motrices des malades avant le traitement, les incidences de ces divers éléments sur la constitution du tableau neurologique. Dans beaucoup de cas, et de façon statistiquement significative, l'état antérieur conditionne le type de ce tableau : si, dans un cas, l'inhibition psychique disparaît, l'agitation psychomotrice, dans un autre cas, va rétrocéder, cette action "amphotonique" ne se retrouve-t-elle pas dans les signes neurologiques : tel malade, catatonique, va se détendre et augmenter sa motilité jusqu'à l'hyperkinésie ; tel autre, au comportement moteur exubérant va présenter l'aspect figé du catatonique. L'examen de centaines de malades, que nous connaissons personnellement, nous permet d'affirmer la prépondérance clinique de la notion d'activité tonique, et plus encore de celle d'activité motrice. Dans l'ignorance où nous sommes des mécanismes physiologiques provoquant ces signes ; dans l'impossibilité maintenant reconnue de faire coïncider exactement chaque signe avec un aspect post-encéphalitique donné, nous ne pouvons donner d'arguments anatomo-physiologiques ou d'analogie clinique comme base d'une classification. Seule est possible la description des signes dans leur contexte d'antécédents ; après examen de ces derniers, et pour d'autres raisons qui apparaitront plus loin, nous donnerons la primauté aux variations kinétiques. Aussi, adopterons nous comme distinction première celle entre "syndromes hypo-ou akinétiques " et " syndromes hyperkinétiques". Les troubles du tonus seront décrits comme signes associés à chaque catégorie. Les signes divers seront décrits en fonction de leur signification réelle, isolée, et non en fonction de leur signification dans d'autres états pathologiques, en particulier parkinsoniens ; il se trouve après cela que la composante motrice ou tonique est fréquemment la plus importante.

Nous distinguerons enfin les troubles sensitifs, les troubles neuro-végétatifs, l'épilepsie.

B/ SYNDROMES HYPERKINETIQUES

Nous grouperons dans cette rubrique tous les tableaux où la motricité volontaire ou non subit une augmentation globale ; tous les tableaux ou la quantité de mouvements en un temps donné est augmentée. Cette définition large nous conduira à admettre dans ce cas de nombreux types cliniques.

Des manifestations où les modifications de la motricité dans le sens de l'augmentation tiennent la première place ont été décrites en 1922 par Pierre Marie et Mlle. Lévy dans les séquelles de l'encéphalite épidémique. Toutefois, le tableau d'hyperkinésie était le plus souvent associé à un hypertonie. Les modifications de la motricité se faisaient également dans le sens qualitatif puisque des dyskinésies sont décrites. Ces auteurs avaient groupé ces syndromes sous le vocable "d'excito-moteurs". Comme le rappelle Sigwald dans son rapport de 1959 le qualificatif d'excito-moteur s'applique mal à l'ensemble de ces signes, puisque certains d'entre eux ne sont que des mouvements anormaux et des non des augmentations de quantité de mouvements. Nous verrons cependant qu'on peut ranger tout l'ensemble dans la même catégorie.

Dans leur classification de 1957 appliquée à la prochlorpémazine Schott et Broussolle consacrent un chapitre aux mouvements excito-moteurs, distinguent dans ceux-ci des hypertonies paroxystiques, les spasmes toniques et les mouvements anormaux. La critique de Sigwald sur le terme d'excito-moteur s'applique à cette conception. Mais les auteurs rangent dans cette catégorie des attitudes d'hypertonie résultant de mouvements anormaux. Par exemple l'attitude de la langue fixée en protraction résulte d'un mouvement anormal ; le plafonnement résulte d'un mouvement anormal des globes oculaires vers le haut. Il est probable que Schott et Broussolle ont rangé ces "hypertonies" dans le cadre des mouvements excito-moteurs justement parce qu'elles résultent de mouvements inhabituels, immobilisés à leur extrémité et il est parfaitement légitime de les considérer comme tels et non comme des hypertonies simples. Ces auteurs distinguent dans une autre catégorie ce qu'ils appellent des mouvements "d'agitation psycho-motrice labile ou durable". Ils placent là l'akathisie.

Delay et Deniker (1958) distinguent un syndrome hyperkinétique, des crises excito-motrices, un syndrome hyperkinéto-hypertonique, ce dernier étant d'après eux très caractéristique de l'administration de thiopropérazine : les détails de sémiologie qu'ils donnent sont semblables à ceux donnés par Schott et Broussolle.

Sigwald (1959) appelle syndrome dyskinéto-hypertonique le syndrome excito-moteur continué de P. Marie par Delay. Mais pour Sigwald le terme d'excito-moteur est trop précis, et la notion d'hyperkinésie se traduisant uniquement par une hypertonie après mouvement anormal, telle que nous l'avons esquissée plus

haut n'est pas retenue. Seules entreraient dans cette catégorie les dyskinésies. Les crises oculogyres sont séparées de ce syndrome dyskinéto-hypertonique.

Nous classerons l'ensemble des manifestations hyperkinétiques dans l'ordre suivant :

- Augmentation de la motilité quant aux activités normales, habituellement observables dans la vie courante (marche, par exemple) ; apparition de parakinésies, c'est à dire de mouvements organisés, mettant en jeu l'ensemble de la musculature des membres, mais de carctère étrange, inhabituel : balancement d'un pied sur l'autre par exemple ;

- Apparition de mouvements anormaux, véritablement parasitaires, dans un territoire isolé. Ces dyskinésies atteignent quelques muscles seulement, et se localisent fréquemment à la région bucco-linguo - faciale ; il faut y adjoindre les myoclonies.

- Apparition et fixation hypertonique de mouvements anormaux. C'est le cas des crises de plafonnement oculaire, ou des rétractions de la langue contre le palais.

1 - Augmentation de la motilité normale, et parakinésies.

Sigwald signale à juste titre que la plupart de ces troubles ne sont pas uniquement moteurs ; il parle de "réaction sensitives motrices anormales". La plupart de temps en effet, l'incitation motrice est due à des fourmillements, des paresthésies profondes atteignant les membres inférieurs, obligeant à la marche.

La forme clinique la plus simple est constituée par les "impatiences musculaires", où l'immobilité devient pénible, quelquefois ressentie de façon angoissante ; le changement de position, le fait de se lever et de marcher entrainent la disparition de cette "impatience". Le mouvement semble vécu comme un soulagement, un moyen infaillible de rejeter une angoisse mal définie, mais liée à l'immobilité. Le besoin de déplacement peut être impérieux au point d'entraîner des réactions incongrues dont le malade a quelquefois conscience ; nous avons ainsi poursuivi des conversations avec un malade qui, tout en parlant, faisait le tour de la pièce et s'en excusait ; pour d'autres sujets, la déambulation est intégrée dans leurs habitudes au point qu'une remarque à ce sujet les étonne.

Lorsque "l'impatience musculaire" ou syndrome des "jambes sans repos", donne effectivement lieu à des mouvements organisés, on peut observer l'akathisie, syndrome parkinsonien décrit par Trousseau, par Haskovec, puis retrouvé chez les post-encéphalitiques par Sicard, Bing et Kinnier-Wilson. "De tels malades, déclare Sicard, sont sans cesse agités, en perpétuel besoin de mouvements, ne peuvent rester en place, se levant d'un siège pour s'asseoir dans un autre, déambulant presque sans trève ni repos...

Une sorte d'anxiété les saisit, les étreint dès qu'ils sont assis.. Ils ne connaissent pas le repos de la station assise. Ils sont plus calmes et stables dans le décubitus horizontal ". Une malade de Collier déclare : "Mes jambes sont maîtresses de moi et s'en vont. Elles ne veulent pas rester dans le lit. Je suis fatiguée d'être assise ", et tous les malades déclarent : "c'est plus fort que moi, je ne peux pas arrêter".

La démarche peut être lente, calme, d'aspect normal. Quelquefois elle est rapide, entrecoupée de véritables courses. Le caractère stéréotypé et inutile se retrouve dans le trajet accompli par ces malades : monotone, c'est le tour d'une pièce ou l'étendue d'un couloir ; ce n'est pas une promenade mais un acte de pure nécessité. C'est ce que nous expliquait un sujet tout en courant autour d'un arbre dans la cour de l'hôpital. Ces cas extrêmes, où le sujet ne prend plus aucun repos, constituent la forme majeure, ou tasikinésie.

Dans un domaine voisin, des parakinésies, ou mouvements organisés mais d'aspect étrange et inhabituel, sont fréquentes. C'est le cas du "piétinement", où le sujet soulève alternativement les pieds, lentement, à intervalles réguliers, se balançant ainsi d'un membre inférieur sur l'autre sans que les membres supérieurs présentent le moindre trouble ; le visage peut être inexpressif, ou présenter une mimique normale, pendant la conversation par exemple. Quelquefois le mouvement est un peu plus violent, le sujet frappe le sol avec son talon. En position assise, les pieds esquissent un soulèvement alternatif.

D'autres parakinésies rythmées sont signalées par Delay : redressement brusque du corps avec extension des membres supérieurs ; par Sigwald : brusque inclinaison du corps en avant survenant une fois par minute et s'accompagnant, en position couchée, de contractions des membres inférieurs en rotation interne. Nous avons pu voir un malade présentant une brusque extension du tronc accompagnée de quelques pas en avant, puis d'une sorte de hoquet avec extension de la tête sur le tronc.

Quelquefois apparaissent des gestes lents, stéréotypés, comme dans le cas décrit par Delay où les membres supérieurs étaient alternativement ramenés en avant en flexion, puis dans le dos en extension. Sigwald observe "un mouvement complexe qui comportait un mouvement lent du membre supérieur droit, donnant l'impression que le malade voulait porter un objet à sa bouche, en même temps que survenait une ouverture de la bouche ; ce mouvement était lent et survenait une fois par minute environ ".

Nous avons pu observer toute une série de manifestations de ce genre. Chez une malade traitée à la chlorpromazine, nous avons vu apparaître des extensions-abductions des membres supérieurs en croix, avec extension de la tête sur le tronc ; ces mouvements s'exécutaient avec lenteur et souplesse, revenant à intervalles irréguliers, même lorsque la malade était isolée. Dans un

autre cas les mains devaient serrer le dossier d'une chaise, ou le rebord d'une table avant qu'apparaisse le piétinement. Deux cas d'ouverture de la bouche avec extension des membres supérieurs le long du tronc et crispation des poings, un cas de croisement des mains sur la nuque avec flexion extension de la tête sur le thorax ont été observés. Une autre malade enfin présentait aux membres supérieurs des mouvements typiquement athétoïdes, apparaissant et disparaissant avec le traitement.

Enfin existent, comme le signalent Schott et Broussolle, " lors de la marche, des attitudes de festination, aussi bien latérale que verticale, mouvements rythmés de tangage et de roulis, réalisant parfois une véritable allure chorégraphique ". Nous avons connu la malade dont il est ici question : la proclorpémazine avait eu pour effet l'apparition de troubles étranges. La démarche revêtait une allure dansée, avec flexion des genoux et "maniérisme" des mains, s'ouvrant la paume dirigée en dehors à chaque pas ; le franchissement d'une porte était précédé d'un ou plusieurs simulacres préliminaires : des piétinements jusqu'à l'obstacle, puis retour en arrière, etc... Ilest à noter, à propos de cette malade, que l'arrêt de la médication ne fit pas disparaître ce curieux syndrome ; il fut considéré comme séquellaire. Par contre, la reprise d'un traitement à la prochlorpémazine le fit disparaître en quelques jours. On se trouve donc en présence d'un tableau provoqué puis guéri par la même drogue. Cet exemple sera repris à propos de"l'amphotonie" habituellement observée avec des dérivés phénothiaziniques.

Toutes ces manifestations sont nettement hystéroïdes et ont été décrites comme telles. La disparition sur injonction ou à la surprise renforce l'analogie. Mais il n'y a pas habituellement de situation psychologique typique d'hystérie ; le reste du comportement et les préoccupations ne le sont pas plus. La présence de spectateurs n'augmente pas la fréquence, et les malades n'expriment pas d'une autre manière des sentiments de frustration.

2 - Apparition de mouvements anormaux. Dyskinésies.

Ces dyskinésies peuvent être classées en fonction de leur localisation.

- dyskinésie linguale : Il s'agit en général de mouvements de protraction rythmée. La langue pointe entre les arcades dentaires, puis la bouche s'ouvre, la langue s'étire, reste immobile pendant un temps plus ou moins long puis entre à nouveau dans la cavité buccale ; la bouche se referme et tout recommence. Ces mouvements rythmés peuvent se produire pendant de longues périodes et ne disparaître que dans le sommeil profond ; quelquefois existent des périodes de crise ne durant que quelques minutes. La face peut être agitée de contractures qui, avec la protraction de la langue, réalisent une grimace stéréotypée

Quelquefois il n'y a pas ouverture de la bouche mais la langue se contracte en faisant gonfler les joues. Quelques malades présentent une sorte de léchage de la lèvre supérieure entraînant irritation puis infection. Il est plus rare de voir des mouvements de la langue en arrière, qui associés à une dyskinésie pharyngée peuvent donner un tableau d'asphyxie nécessitant la réanimation : nous n'avons jamais observé de cas analogues, mais Coirault signale deux cas de "crises intenses" entraînant une cyanose extrême exigeant l'emploi d'une canule de Mayo. Sigwald rappelle qu'une trachéotomie a été nécessaire dans un cas de Massonat et Arroyo ; dans un autre cas de Christian et Paulson, la trachéotomie allait être pratiquée mais, sous effet de l'anesthésie préalable, les éléments dyskinétiques ont disparu. Il arrive aussi que la protraction s'immobilise : on a alors affaire à une hypertonie après mouvement anormal.

- Dyskinésie pharyngée : Elle consiste surtout en un besoin fréquent de déglutition, volontiers associé à l'hypersalivation.

- Dyskinésie faciale : On observe dans ce domaine une série de signes imposant au visage un aspect de rire, de chagrin ou d'indifférence. Au niveau de la bouche s'observent des moues rythmées, gênant l'élocution ; des clignements palpébraux uni-ou bilatéraux, des froncements de sourcils ; ces signes peuvent s'associer : certains malades ouvrent la bouche, ferment les yeux, puis présentent une protraction de la langue. Dans d'autres cas, tout une hémiface semble attirée du côté opposé de façon intermittente ou continue.

- Dyskinésie des muscles masticateurs : On peut observer des mouvements de mâchonnement, le plus souvent complexes, associant ouverture et fermeture de la bouche avec des mouvements de diduction. Quelquefois la contracture des masticateurs est unilatérale, la mâchoire inférieure se déplaçant à droite ou à gauche. Les mouvements de projection de la mâchoire inférieure en avant sont plus rares. Ces mouvements masticateurs sont le plus souvent associés avec une dyskinésie buccale ou linguale. La synergie linguale et masticatrice est souvent respectée.

- Dyskinésie oculaire : Une série de mouvements oculaires anormaux peut se produire, allant de la simple élévation du regard à des mouvements rythmés de latéralité, évoquant le nystagmus, et même à des tableaux intermittents de strabisme. Les mouvements palpébraux d'ouverture et de fermeture peuvent les accompagner ou se produire seuls. Là encore l'association avec la dyskinésie linguale ou faciale est fréquente, de même que l'association aux parakinésies de type hystéroïde, composant des attitudes théâtrales (bras en croix, yeux au ciel, etc...). Très souvent les mouvements oculaires anormaux cessent pour laisser place à une hypertonie réalisant une attitude anormale.

- Dyskinésie du cou : Elles sont plus rares. On observe cependant des mouvements de flexion - extension, de grande amplitude, lentement rythmés, donnant des mimiques d'acquiescement. Nous n'avons pas observé de mouvements de rotation.

- Diskinésies des muscles du tronc : Elles sont rares. On observe quelquefois cependant des mouvements de rotation très rapides ressemblant à un début de frissonnement, capables de déséquilibrer le malade.

- Dyskinésies des membres : On observe dans ce domaine une série de mouvements anormaux apparaissant essentiellement au niveau du membre supérieur et surtout de la main. Il s'agit de mouvements de préhension avec extension de l'avant-bras sur le bras, extension puis enroulement des doigts contre la paume. Ces mouvements sont rythmés et viennent par série d'une dizaine. Quelquefois le malade serre les poings puis ouvre la main. On observe également des mouvements de pronato-supination avec flexion-extension des doigts, sur un membre supérieur pendant, le sujet étant debout ou assis. Enfin peuvent s'observer des extensions forcées de la main avec écartement des doigts se fixant volontiers en attitude hypertonique.

Au niveau des membres inférieurs, des mouvements d'extension de la jambe sur la cuisse et du pied sur la jambe ont été observés ; ces mouvements restent rares ou se combinent en piétinement ou akathisie.

3 - Apparition de contractions musculaires anormales : myoclonies.

Des secousses limitées à un groupe musculaire et quelquefois a un seul muscle peuvent apparaître. Elles sont brèves, soudaines, ne s'accompagnant pas de déplacement, imprévisibles, anarchiques, sans aucune régularité, ne disparaissant que dans le sommeil profond. Elles surviennent dans n'importe quel territoire. L'équivalent mineur en est la fasciculation musculaire à type de myokymie. Enfin, la percussion musculaire peut faire apparaître des secousses de ce genre chez les malades n'en présentant pas spontanément.

En 1947, Sigwald remarque leur apparition avec la prométhazine. Puis Hamon, Paraire, Albertini et Ropert ; Pollet et Coll. décrivent des cas au cours d'intoxication à la prométhazine. Bergouignan rapporte l'apparition d'un syndrome myoclonique intense coïncidant avec l'administration de chlorpromazine et cessant avec l'arrêt de cette thérapeutique ; il insiste sur la fragilité du terrain, nécessaire à la production des phénomènes en général. Dans le cadre de l'épilepsie, Scaparzelos rapporte l'observation de myoclonies et le tracé électro-encéphalographique concommittant. Delay observe des myoclonies des membres inférieurs lors d'une crise dyskinéto-hypertonique dûe à la prométhazine. Par contre Schott observe la disparition de myoclonies d'origine indéterminée, par administration de chlorpromazine. Bonnet, Leroy et Sigwald, Delay remarquent la facilitation qu'apporte la stimulation lumineuse intermittente à l'apparition des myoclonies.

4 - Fixation de mouvements anormaux en hypertonie.

Nous placerons ici les mouvements anormaux prenant brusquement fin à l'une de leurs "extrémités" et donnant lieu à une attitude anormale par hypertonie. Ce syndrome dyskinéto-hypertonique, comme l'appelle Sigwald, a été particulièrement décrit par Kulenkampf et Tarnow, par Eicke, Labhardt, Priori et Schettini, Delay.

La localisation linguale fixe l'organe en attitude de protraction bouche ouverte. La langue peut s'élever contre le palais, y rester fixée, empêchant la parole et l'alimentation. Comme le souligne Sigwald, le malade peut ne pas en avoir conscience.

La localisation buccale et faciale entraîne des grimaces diverses avec allongement en avant des lèvres, ou aspect de rire sardonique avec retroussement. La rétraction permanente unilatérale donne un aspect dyssymétrique évoquant la paralysie faciale. Le froncement des sourcils, le blépharospasme spontané ou provoqué par un léger choc sont observables. Au niveau des globes oculaires, Letailleur, Morin et Demay, Frey et Maurel, Spielmann, Schott et Broussolle signalent des crises oculogyres fixant les globes oculaires en position anormale, portant généralement le regard en haut (crises de "plafonnement"). Plus rarement le malade décrit son attention comme invinciblement attirée sur un point quelconque : il y fixe son regard et fait un épisode de blocage de ses globes oculaires à ce moment.

Au niveau du cou, les dystonies isolées sont fréquentes ; rares sont les attitudes résultant de mouvements anormaux. Il en est de même au niveau du tronc où cependant s'observent des fixations hypertoniques sur mouvements de plicature (H. Ey, Schott et Broussolle) vertébrale antérieure.

Aux membres par contre, et surtout aux membres supérieurs, toutes les attitudes résultant des mouvements anormaux que nous avons décrits peuvent se voir : c'est le cas en particulier d'ouvertures paroxystiques de la main, ou des poings serrés. Il est moins fréquent de voir des hypertonies avec fixation du bras après abduction, avec flexion légère de l'avant bras, par exemple, réalisant un tableau catatonique. Au niveau des membres inférieurs les fixations en attitude de triple extension peuvent se voir après des mouvements de flexion-extension.

L'association de divers "mouvements fixés" anormaux peut conduire (Schott) à des attitudes très spéciales, tantôt unilatérales (hémispasme facial, hémispasme glossolabié, spasme de torsion), tantôt bilatérales (spasme facial médian, spasme carpo-pédal d'allure tétanique, spasme d'extension des membres inférieurs avec flexion des membres supérieurs évoquant une crise tonique d'engagement, crises oculo-et céphalogyres avec déviation

homolatérale des globes oculaires et parfois même extension du membre supérieur, analogues aux mouvements conjugés complexes de certaines crises toniques préfrontales ".

5 - Associations du syndrome hyperkinétique.

Nous venons de voir l'association à l'hypertonie. Il faut toutefois signaler l'association possible à l'hypotonie : c'est le cas par exemple de ces akathisiques au visage hypotonique ; il peut arriver d'observer un relâchement musculaire des membres supérieurs chez des malades présentant une dyskinésie bucco-linguo-faciale ; certains de ces derniers peuvent être confinés au lit par hypotonie des membres inférieurs avec dérobement. Une curieuse association enfin est celle de l'hypotonie à l'hypertonie ; c'est le cas d'une malade traitée à la proclorpémazine en cure ambulatoire, prévenue de la possibilité d'incidents sans qu'on lui en précise le genre, et qui fit une crise oculogyre fixée par hypertonie en attitude de plafonnement, en même temps que se produisait un dérobement des jambes.

L'association au tremblement est plus rare que dans les syndromes hypokinétiques. Lorsqu'il existe, le tremblement est du type habituel. D'une façon générale cependant, les malades présentant une dyskinésie des membres supérieurs ne présentent pas de tremblement même lorsque des périodes de calme kinétique apparaissent.

L'association aux signes neurovégétatifs se fait ici comme pour les symptômes hypokinétiques ; la salivation est toutefois plus fréquente dans les tableaux avec ouverture de la bouche et protraction de la langue.

Il faut signaler enfin que les mouvements anormaux organisés (marche, piétinement) considérés en eux-mêmes et d'une façon générale ne semblent pas constituer une gêne importante pour les malades. Les sujets ressentent des "impatiences" musculaires, des envies irrésistibles de mouvement mais réalisent leurs désirs dans ces tableaux souvent étranges que nous avons décrits. La composante la plus gênante est peut-être le spectacle étonnant fourni par le malade à son entourage. Nous avons rarement vu des malades se plaignant vraiment du besoin de déambulation.

Par contre, les dyskinésies localisées (bucco-lingales par exemple) sont peut être plus pénibles, encore que le sujet lui-même paraisse bien souvent leur prêter moins d'attention que l'observateur.

C/ SYNDROME HYPOKINETIQUE

Le syndrome hypokinétique pur et isolé est de définition assez large. Il groupe tous les cas de "non initiative motrice", d'"indifférence psychomotrice" facilement observables dans les services de psychiatrie. Ce sont des malades qui deviennent silencieux et inactifs, puis immobiles et encombrants. Les mouvements volontaires sont diminués dans leur ensemble ; la tendance à rester au lit, à s'asseoir dans un fauteuil, le regard fixe et l'expression figée, est constante. Le visage n'exprime plus rien et revêt un masque d'impassibilité ; on décrit (Launay et Despature) la "perte de l'éclat du regard". Le clignement palpébral est devenu moins fréquent ; le contact léger de la peau du visage ne provoque pas de tressaillement, de retrait. Le malade ne tourne pas la tête, ne sourit pas, ne prend pas l'initiative de la parole. Lorsqu'il répond aux questions, c'est souvent d'une voix imperceptible, basse ; il se contente de dire l'essentiel, et retourne à son silence. En tout cas, il fait peu de gestes, ne hoche pas la tête ; ses traits gardent leur immobilité, réalisant l'inexpressivité gestuelle et mimique décrite par Delay. Particulièrement étudiée par Haase, la micrographie est fréquente. La démarche est lente ; c'est une déambulation, le regard fixe, les bras soudés au corps ne compensant pas l'ébranlement du tronc à chaque pas ; l'allure est celle d'un automate ; elle impressionne l'entourage. Mais le malade ne commet que peu de maladresses, voit les obstacles, sait s'adapter ; un événement externe imprévu, un incident quelconque sont perçus et le comportement se modifie en conséquence, plus lentement il est vrai, mais de façon efficace. Ces malades ne tombent pas, évitent les obstacles, sentent le froid et la chaleur, vont à table s'ils ont faim : toute cause externe ou interne un peu importante est capable de leur faire surmonter pour un temps leur attitude figée. Nous avons vu une malade, avare de ses mouvements au point de rester de longues heures immobile et les yeux fixes, se lever brusquement, traverser une salle d'un pas rapide pour fermer un poste de télévision bruyant, revenir au siège le plus proche et reprendre son attitude figée. Une injonction forte quant au contenu et à la manière, peut amener une "levée des signes"pendant quelques secondes. Cette notion se retrouvera d'ailleurs pour beaucoup d'autres signes.

Sigwald signale, et nous l'avons remarqué nous-mêmes,que "parfois le malade éprouve de l'asthénie, mais bien souvent il ne se plaint pas et paraît ne pas s'apercevoir de son état". En fait, ces malades sont économes de paroles et de confidences, et ce n'est bien souvent qu'après disparition du syndrome qu'on peut obtenir quelques impressions. La plupart des malades ne signalent rien, sinon qu'il leur fallait faire un réel effort pour se lever, marcher, répondre ; chaque geste élémentaire, habituellement semi-automatique, devait être consciemment dirigé ; pour balancer les bras en marchant, il fallait y penser. Le mouvement lui-même n'était pas douloureux mais son accomplissement exigeait un

"effort de pensée", comme disent certains malades. "Je n'avais pas envie de répondre, de me lever" disent beaucoup d'autres. "C'est immobile que j'étais bien". Nous n'avons jamais reçu d'explications plus construites, voire interprétatives, délirantes, en particulier à type d'influence. Par contre la notion de déroulement du temps semble modifiée, tout au moins à notre point de vue habituel, qui pour des raisons physiologiques fait varier en partie la notion du temps écoulé avec celle d'activité : ces malades qui restent immobiles de longues heures se plaignent rarement (en dehors de cas à reporter à l'état antérieur) d'une impression de longueur ennuyeuse des heures qui passent ; il y a d'ailleurs là une modification à retenir, puisque tout individu normal demeurant assez longtemps dans cette attitude figée finirait par ne plus pouvoir la supporter. La signification des évènements extérieurs est élaborée avec quelque retard ; nous sortirons du domaine de cette description en abordant l'étude de l'état psychique, qui pour les uns se transforme de façon bénéfique par le seul fait de la drogue, pour les autres (Berahona-Fernandes, Le Guillant) change l'aspect sans s'améliorer, introduisant un syndrome mental de "passivité" (Balvet) qui, associé à l'akinésie, peut donner un tableau que d'aucuns jugent déconcertant. Rappelons toutefois, que l'akinétique n'est nullement passif ; il ne réagit pas aux sollicitations avec une docilité soumise, mais sa réaction de défense se traduit par un immobilisme que les incitations fortes ne brisent que pendant de très courts instants.

Cette tendance à l'immobilité a été précocement remarquée. Dès 1953, Labhardt la signale ("gêne de la mimique et des mouvements"). Steck (1955) remarque"...le ralentissement psychomoteur, l'attitude figée.... l'absence de mouvements associés des bras.... une mimique appauvrie.... une diminution du clignement des yeux". Flügel signale des altérations parallèles : "affaiblissement affectif et perte d'impulsion". "A certains égards, dit-il, ces états sont comparables à des phénomènes de stupeur avec flexibilité céreuse qu'on peut voir au cours de la schizophrénie. Ils (les malades) peuvent nous renseigner facilement sur leur situation actuelle, qu'ils éprouvent comme naturelle et pas du tout comme faite par l'influence d'autrui. Ils la décrivent comme un état de paresse extrême". Letailleur énumère"l'hyposyntonie, qui a fait parler de "lobotomie fonctionnelle", la pauvreté mimique, l'impassibilité, le bradypsychie, l'akinésie ou la bradykinésie, la diminution de l'automatisme et des mouvements associés, qui sont les symptômes qui attirent le plus souvent l'attention". Après 1955 ces éléments sont repris par la plupart des auteurs. Une étude particulière, destinée à attirer l'attention sur "les inconvénients d'une certaine méconnaissance de cet aspect des cures des neuroleptiques", amène le Guillant a définir dans le "syndrome neuroleptique", deux formes cliniques : la première à prédominance psychomotrice, avec élévation du temps de réaction, souvent doublé par rapport à la normale, un tremblement souvent révélé au trémomètre (tremblement hypertonique survenant par crises violentes, irréductibles, ou tremblement continu, fin et

souple, que le sujet parvient à inhiber), ralentissement général des mouvements, objectivété à l'épreuve de Heuyer - Baille, avec "ajustement difficile" des gestes mal dirigés et mal arrêtés, une "crispation des mains prenant appui sur l'objet et ne pouvant s'en détacher, un tremblement statique" et un "empêchement des gestes qui deviennent grossiers, peu indépendants, globaux". "Ces troubles, dit Le Guillant, sont maximum quand celui-ci (le mouvement demandé) est fin, précis et comporte une grande composante statique, minimum quand il est plus grossier, automatique et présente une certaine amplitude" ; dans la seconde forme, dite "psychique", Le Guillant insiste surtout sur le peu d'altérations sensibles des opérations intellectuelles au test de Wechsler-Bellevue; par contre, les "manifestations subjectives pénibles y prennent une place prépondérante". Il semble donc exister une série de signes cliniquement inapparents, révélés aux épreuves spéciales ; la tonalité générale du "syndrome neuroleptique" est décrite comme hypokinétique.

Il est assez rare que les symptômes hypokinétiques restent isolés, et nous verrons le nombre important de cas associés dans notre statistique. Sigwald fait remarquer avec justesse qu'"il s'agit exceptionnellement d'une akinésie totalement isolée car la recherche du réflexe naso-palpébral montre constamment l'exagération de ce dernier, exagération qui est le signe le plus constant, le plus fidèle et le plus précoce de l'atteinte extra-pyramidale d'origine thérapeutique, au point que l'on peut l'observer à l'état isolé". L'association à un certain degré d'hypertonie est fréquente, réalisant la forme akinéto-hypertonique, distinguée par tous les auteurs en général, qualifiée par Delay puis Sigwald de "parkinsonienne". On retrouve là en effet le tableau classique du syndrome parkinsonien post-encéphalitique avec hypo-et bradykinésie, visage inexpressif, démarche déambulante, le corps penché en avant ; lenteur de l'élocution, perte du balancement automatique des bras, et signes hypertoniques : hypertonie cèdant par a-coups dans les mouvements passifs, accentuation des réflexes de posture, exagération du réflexe naso-palpébral. La micrographie est retrouvée ; pour Sigwald le tremblement "manque souvent, ou lorsqu'il existe, ne réalise pas avec exactitude le tremblement parkinsonien". Malgré les difficultés d'appréciation de ce dernier symptôme, nous pensons qu'au moins la moitié de ces malades présentent un tremblement de nature typiquement parkinsonienne.

Ce tableau, "labile ou durable" comme le dit Delay, relativement fréquent, peut lui-même s'associer, dans des cas assez rares, à quelques épisodes hyperkinétiques (des malades de Delay, traitées par la réserpine, présentaient par exemple "une akathisie qui venait parfois rompre l'akinésie"). Nous n'avons pas observé de phénomènes de ce genre. Par contre, l'association de signes neurovégétatifs vient très souvent compléter l'aspect parkinsonien akinéto-hypertonique : c'est l'apparition d'une sialorrhée, d'une séborrhée.

D'une façon générale, les signes hypokinétiques apparaissent progressivement, lentement, en plusieurs jours, quelquefois trois semaines à un mois après le début du traitement. Ils sont dûs plus volontiers aux dérivés non pipérazinés : chlorpromazine, lévomépromazine, promazine. L'association avec l'hypertonie se fait d'emblée ; le tremblement apparaît avant ou après les autres signes, et peut disparaître passagèrement ; l'hypertonie une fois installée demeure inchangée. Si les injonctions fortes ont un effet sur le syndrome hypokinétique et le tremblement, elles ne modifient pas sensiblement l'hypertonie. Ce dernier signe est par contre augmenté par les attitudes de déséquilibre.

Nous signalerons enfin l'existence d'une forme majeure, avec troubles de la conscience, allant jusqu'à un état de coma et telle que nous l'avons décrite en 1958 avec Broussolle : il s'agissait d'une malade de 49 ans, présentant une psychose maniaco-dépressive à la périodicité monotone et inexorable. Un traitement à doses fortes (625 mg. par jour per os pendant 25 jours) de proclorpémazine fut institué pendant trois semaines : installation d'un coma vigile avec hypertonie, puis apparition d'un état confuso-onirique sans modification du tableau neurologique ; la réversibilité à la fin du traitement fut complète et la disparition des épisodes maniaques ou dépressifs obtenue pendant plus d'un an. Mais il s'agit là de doses exceptionnelles, nécessitant une surveillance constante, et applicables uniquement et en dernier ressort chez une malade où, jusque là, les thérapeutiques employées avaient toutes échoué.

D/ MODIFICATIONS TONIQUES ISOLEES

Les hypertonies isolées prédominent dans les régions faciale, cervicale, aux muscles masticateurs et se retrouvent plus accessoirement au niveau des membres et du tronc.

On retrouve ici les aspects décrits avec l'hypertonie fixant les mouvements anormaux, en particulier au niveau du visage, de la langue.

Le trismus peut n'être qu'une simple gêne entraînant un certain degré de dysphagie ; il peut être intense, continu ou intermittent provoquant, dans un cas de Massonat et Arroyo, où il était associé à une protusion de la langue, une rupture du frein de la langue et une plaie de la base linguale. O'Hara rapporte deux cas de luxation de la mâchoire. L'association à une hypertonie du tronc peut avoir fait porter à tort le diagnostic de tétanos.

Les hypertonies cervicales sont fréquentes, spécialement associées aux dystonies buccales et linguales (syndrome cervico-

linguo-masticateur de Delay, syndrome cervico-oral de Kulenkampf). Le signe de Kernig est retrouvé ; la tête est fixée le plus souvent en extension, quelquefois en flexion, rarement en latérocolis.

Au niveau du tronc s'observent des attitudes pseudo-tétaniques : opistothonos, pleurostothonos, emprostothonos. L'abdomen peut être rétracté "en bateau", avec saillie des grands droits ; la cathiénophrénose, spasme diaphragmatique habituellement d'origine hystérique, a été décrite. Aux membres se retrouvent les signes classiques de rigidité segmentaire entraînant les troubles de l'écriture, et objectivés par le signe de la roue dentée, l'hypertonie lors des mouvements passifs.

Des cas de dystonies d'attitude sont rapportés par Lasalle et Guarrigues : dystonie de torsion, dystonie en hyperextension avec rejet de la tête en arrière ; ces troubles, disparaissant en position couchée, étaient isolés. Leur fréquent rapport avec des troubles kinétiques antérieurs nous les a fait décrire avec le syndrome hyperkinétique.

L'accentuation des réflexes de posture est bien entendu de règle. Il faut accorder une particulière importance à la recherche du réflexe naso-palpébral, très souvent exagéré, même chez les malades ne présentant aucun signe clinique.

L'hypotonie est plus rare. Elle se marque principalement par l'inexpressivité du visage ; il peut exister un dérobement des jambes, véritable crise d'hypotonie fugace.

Habituellement associée à l'akinésie, l'hypotonie peut toutefois exister à l'état isolé, entraînant un aspect asthénique qui peut en imposer pour un état d'akinésie.

E/ TREMBLEMENT

Les opinions quant à la fréquence et à la description même de ce symptôme sont diverses, bien qu'il ait été remarqué dans les premières descriptions de Labhardt et de Steck. Il est difficile d'évaluer son importance dans l'ensemble des signes provoqués : un bon nombre de malades présentaient avant le traitement un tremblement d'origine diverse : cardiaque, voire psychique, ou quelquefois familiale ; le caractère généralement labile le fait parfois méconnaître ; nous avons vu enfin, avec Le Guillant, la proportion importante de tremblements méconnus cliniquement et révélés à l'enregistrement. Enfin le diagnostic complexe fait souvent hésiter sur l'origine réelle de ce signe. Il semble qu'en fait la proportion ait été sous-estimée, et que le chiffre de 50 % avancé par nous-mêmes avec Broussolle soit lui-même un peu

faible. Pour steck (1955) le tremblement reste un signe peu fréquent, peu souvent associé au tableau "parkinsonoïde". Delay insiste sur l'importance du tremblement et fournit quelques analyses électromyographiques, montrant l'analogie avec le syndrome postencéphalitique. Cargnello (1955) décrit ce tremblement comme "émotionnel similaire", forme la plus fréquente, distincte de la forme "parkinson similaire" mais sans fournir d'arguments permettant la différenciation. Collier, Defer et Laborde considèrent le symptôme comme relativement peu fréquent. Enfin, les précisions expérimentales de Le Guillant tendent à faire considérer la fréquence comme bien plus grande.

Le tremblement provoqué par les neuroleptiques est d'apparition variable, rarement précoce, apparaissant le plus souvent au bout de quelques jours, quelquefois au bout d'une cure d'un mois et plus. Tous les dérivés peuvent le faire apparaître, mais il est rare qu'on l'observe à l'état isolé. Quelquefois le sujet a conscience du trouble et éprouve une sensation désagréable de "vibration", de "mouvement parasite". Ces impressions subjectives sont observables mêmes dans certains cas où le tremblement n'existe pas encore, ou lorsqu'il existe une période d'accalmie d'un tremblement. Il s'agit en fait, d'un tremblement pratiquement continu, existant dans toutes les positions de repos ou d'activité motrice.

Quelques cas présentent le caractère intentionnel : ce sont volontiers ceux associés à un tableau parkinsonien ; il est rare d'observer un tremblement de repos isolé. Une circonstance extérieure désagréable et soudaine, l'émotion peuvent l'aggraver en amplitude ; des stimuli rythmés peuvent faire apparaître un tremblement jusque là latent : c'est le cas de la stimulation lumineuse intermittente (Leroy). Une injonction forte peut le faire cesser, ou l'aggraver. La gêne pour les mouvements de la vie courante est habituelle. Ce tremblement disparaît par contre dans le sommeil profond, réapparaissant immédiatement dès l'éveil. Les études électromyographiques et l'enregistrement au trémomètre montrent une fréquence de 8 à 12 par seconde dans la grande majorité des cas ; des fréquences de 4 à 6 par seconde, ou plus lentes encore, sont observables. Les localisations les plus fréquentes sont les mains, où l'on observe rarement il est vrai, la flexion rythmée des doigts rappelant le mouvement d'émiettement ; le tremblement peut s'étendre à la face, en particulier aux lèvres ; mais le rythme est plus lent, et le diagnostic difficile avec de véritables dyskinésies lorsque la fréquence s'abaisse au-dessous de 2 ou 3 mouvements par seconde. Les tremblements de la langue tirée sont rares et rapides ; ceux de la tête sont de basse fréquence (une à deux flexions-extensions par seconde). Le tronc et les membres inférieurs peuvent être atteints : l'impression est alors celle d'un léger balancement d'arrière en avant à la station debout ; quelquefois seules les contractures musculaires sont perçus au palper. De véritables trémulations rythmées sont perçues

en position couchée. Enfin l'atteinte unilatérale est fréquente.

L'association aux autres signes est presque de règle, sans prédilection particulière semble-t-il, malgré une assez forte proportion d'association constante aux syndromes hyperkinétiques. L'association au syndrome hypokinétique est très fréquente, mais est le plus souvent fugace. Comme le souligne Sigwald, le tremblement peut très bien disparaître lorsque les autres signes s'installent ; nous savons en outre, que dans les cas de disparition dissociée de l'ensemble des signes, le tremblement est généralement le plus long à s'effacer.

Selon Delay, puis Hoff, l'examen électromyographique montre que la fréquence est légèrement supérieure à celle du tremblement parkinsonien ; les bouffées d'activité tremblée ne sont pas si fréquentes, et il est difficle de suivre d'une bouffée à l'autre l'activité d'une même unité motrice. Miletto, Vallade, Hugonencq et Barrabino constatent des mouvements très variables suivant le moment de l'enregistrement et le point examiné ; ils observent des fasciculations avec décharges monomorphes correspondant à des myokymies localisées visibles ; des plurifasciculations irrégulières correspondant à des contractures non visibles à l'oeil nu ; des myoclonies, des mouvements rythmés voisins du tremblement parkinsonien survenant par bouffées d'une à deux minutes ; ils insistent sur l'existence "de fasciculations très localisées et très mobiles, souvent infracliniques". Zambianchi déclare par contre : " on a beaucoup discuté sur l'identité ou non, au point de vue clinique, entre le syndrome extra-pyramïdal par réserpine et celui du parkinsonisme post-encéphalitique et de la paralysie agitante... l'identité... a été aussi démontrée...".

Les conclusions de Miletto, les formes de passage qui existent cliniquement entre le tremblement facial par exemple et les dyskinésies, où le diagnostic ne repose que sur une notion de fréquence, incitent à placer le tremblement parmi les symptômes hyperkinétiques. Le mouvement élémentaire, la protopulsion, ne sont-ils pas l'expression d'une contraction musculaire isolée, accompagnée d'un relâchement de l'antagoniste? Les fasciculations et lesclonies en sont assez proches, ainsi que le tremblement où seule la notion de rythme fait la différence. Toutefois, dans l'ignorance où nous sommes du déterminisme du tremblement, nous laisserons ce dernier signe dans une catégorie séparée. Mais, en réalité, le même problème peut se poser pour les myoclonies.

F/ TROUBLES SENSITIFS

Pour la pupart des auteurs la description de troubles sensitifs s'est bornée aux éléments subjectifs accompagnant le

tremblement ou les modifications kinétiques. Aussi nous rappelerons l'impression pénible qui peut être ressentie à la mobilisation active ou passive des hypokinétiques ; les sensations de " vibrations " internes et de " mouvement parasite " perçus par les malades atteints de tremblements ; les " impatiences musculaires " associés à l'akathisie et à la tasikinésie. L'association fréquente avec le syndrome hyperkinétique a conduit Sigwald à classer les " paresthésies " avec les parakinésies. " Il peut sembler étonnant de grouper dans un même chapitre les troubles sensitifs subjectifs anormaux et les réactions motrices involontaires et spontanées, mais leur fréquente association oblige à penser qu'une certaine subordination existe entre eux ".

A côté de ces troubles que nous avons décrits en liaison avec ceux du syndrome hyperkinétique existent deux sortes de troubles sensitifs subjectifs.

Les paresthésies bien décrites par Sigwald, à type de fourmillements, de brûlures cutanées, d'impression d'anesthésie douloureuse, de torsion interne, de vibrations, de changements de structure interne, prédominent dans les masses musculaires des membres, à la cuisse surtout, et dans les muscles lombaires. Des malades ont l'impression que les muscles " montent les uns sur les autres ", " se déplacent " sans qu'il y ait véritablement douleur. D'autres laissent apparaître à ce sujet des éléments délirants de transformation corporelle, de zoopathie interne, tous signes à interpréter avec prudence mais qui semblent correspondre aux paresthésies décrites. Il est assez rare que ces paresthésies restent isolés ; dans ce cas elles annoncent le plus souvent la survenue de mouvements anormaux et d'hyperkinésie en général. Le déplacement actif ou passif du membre incriminé peut les faire disparaître, mais pour quelques instants seulement ; il en est de même des massages. Il n'y a pas de modifications vaso-motrices concommittantes. Dans l'ensemble les signes neurologiques, les paresthésies ont une évolution capricieuse, dont le seul élément relativement constant est un certain balancement avec l'activité motrice anormale.

C'est dans cette catégorie qu'il faut également classer les troubles sensitifs subjectifs, volontiers de type viscéroceptifs, tels que ceux signalés dès 1955 par Cargnello ; impression de nez bouché, de resserrement thoracique, de réplétion vésicale, de mouvements intestinaux. Ces signes suivent également une évolution variable, apparaissant et disparaissant sans motif, fugaces, mais pouvant en imposer pour une atteinte somatique véritable : tel est le cas de cette malade de 26 ans, pour laquelle nous fumes appelé d'urgence un soir: douleur dans la fosse iliaque droite avec tenesme, pouls rapide, petit mouvement fébrile à 38°5 douleur au point de Mac Burney, signe de Blomberg typique ; mais cette malade, en traitement à la lévomépromazine, portait une cicatrice d'appendicectomie et tout rentra dans l'ordre une heure après l'administration intraveineuse d'un antiparkinsonien.

On peut également placer ici les impressions subites de chaleur, de froid, sans modifications vaso-motrices visibles, le plus souvent concommittantes d'un regain d'inquiétude, d'anxiété,

Les sensations franchement douloureuses, distinctes des poussées de rhumatisme chroniques observées par Borel, atteignent des groupes musculaires, sans qu'il y ait de sensation de tension ou de contractures, et des articulations. Nous avons, sur un total de 508 observations, 6 cas de douleurs profondes, lancinantes, toujours localisées aux membres inférieurs et en particulier à la cuisse, quelquefois osseuses, mal calmées par les antalgiques habituels, apparaissant et cessant avec le traitement, observables à tout âge (cas extrêmes à 33 et 68 ans) chez des sujets sans antécédents rhumatismaux, chez lesquels les examens cliniques et radiologiques n'ont rien montré, en particulier pas de limitations motrices ou d'atteinte de l'interligne articulaire. Ces douleurs ne recouvrent pas un organe ou un territoire donné, mais peuvent être trouvées erratiques dans un même segment de membre. Elles ne s'accompagnent pas d'élévation thermique ou de la vitesse de sédimentation. La mobilisation active ou passive reste sans influence. Enfin, il est remarquable que deux cas aient été améliorés partiellement par les antiparkinsoniens ; les quatre autres ont disparu complètement après cessation du traitement. Les dérivés en cause étaient la chlorpromazine (2 cas) la proclorpémazine (3 cas) et la thiopropérazine (1 cas).

G/ SIGNES PYRAMIDAUX ET AUTRES TROUBLES NEUROLOGIQUES

La survenue de signes pyramidaux, quoique surprenante, est réelle. Mahoudeau, Dubrisay et Corckett signalent l'apparition d'un signe de Babinski provoqué par la proclorpémazine dans un cas présentant déjà un tableau akinéto-hypertonique. Avec la thiopropérazine, Delay observe l'apparition transitoire d'un signe de Babinski uni- ou bilatéral ; chez des malades présentant des accès hypertoniques, il retrouve une hyperreflectivité tendineuse, avec dans un cas un clonus bilatéral des pieds ; Sigwald, Bouttier, Soulas et Berges provoquent chez le sujet normal, ne présentant pas avant traitement de signes pyramidaux, l'apparition passagère d'un signe de Babinski bilatéral, avec un dérivé expérimental que nous n'avons pas employé, le R.P. 7360.

Les manifestations pyramidales sont probablement plus fréquentes qu'on ne pense, et la forme la plus répandue, quoique difficile à apprécier, semble être l'exagération des réflexes tendineux, qui restent cependant monophasiques sans tendance à la diffusion. Le signe de Babinski, le clonus rotulien et la trépidation épileptoïde des pieds est plus rare.

Nous rapporterons par contre, avec la prudence nécessaire l'observation d'une jeune malade chez laquelle une thérapeutique

à doses faibles de proclorpémazine fut suivie d'un état comateux avec température, troubles vaso moteurs, raideur de la nuque, trismus avec protraction linguale, hyper-réflectivité tendineuse avec Babinski bilatéral, clonus rotulien et trépidation épileptoïde inépuisable bilatérale. Nous avons dans les premières heures, constaté ces signes, cette malade étant hospitalisée dans le service du Dr. Achaintre. Aucun examen bactériologique et clinique, aucune des recherches ultérieures effectués dans les services du Pr. Dechaume, ne purent mettre en évidence un processus infectieux encéphalitique ; la cause la plus vraisemblable de cet état reste l'administration, quoique faible, de proclorpémazine.

D'autres troubles ont été relatés. Delle et Saavedra (cit. par Sigwald) voient apparaître au cours d'un traitement prolongé à la chlorpromazine, une hallucinose pédonculaire avec parésie des nerfs moteurs oculaires communs et externes et des troubles cérébelleux striés. Des troubles cérébelleux où prédominaient ceux de l'équilibration et l'adiadococinésie ont également été observés à la suite d'un traitement à la réserpine : ils étaient transitoires, disparaissant 24 heures après.la cessation du médicament.

H/ SIGNES NEURO-VEGETATIFS ET NEURO-ENDOCRINIENS

Stock signale en 1954 l'hypersalivation accompagnant le syndrome " parkinsonoïde ". Delay rapporte en 1955 des observations ou apparaissent l'hypersudation et les troubles vaso-moteurs. Une étude fort intéressante et très détaillée est celle de Cargnello (1955), qui reste très actuelle et si l'on y ajoute quelques éléments ; Lambert parle d'un syndrome pseudo-infectieux pour décrire les modifications thermiques ; H. Ey signale les troubles cardiovasculaires et un cas de galactorrhée. Dans la classification de Delay (1958) les troubles neurovégétatifs sont considérés comme " plus spécifiques " que les troubles neurologiques, ils comprennent des troubles cardiovasculaires, sudation, séborrhée, sialorrhée ; Delay signale le " trophoedème " de la région périnasale et de la lèvre supérieure. Les signes végétatifs viennent en bonne place dans la classification de Sigwald.

1 - Appareil cardio-vasculaire. Modifications tensionnelles

L'action généralement hypotensive des dérivés de la phénothiazine et de la Rauwolfia parait être la cause principale des modifications cardio vasculaires observables ; elle a certainement retenu plus volontiers l'attention, au début de l'emploi de ces drogues, que les signes neurologiques. Il est possible que l'hypotension entre pour une part dans l'asthénie signalée par les premiers auteurs ; les vertiges passagers, les céphalées, les lipothymies, la pâleur, voire la syncope en position

orthostatique en sont les témoins habituels. Les modifications de ce genre semblent surout dûes à l'acépromazine, puis, plus secondairement, à la lévomépromazine et à la chlorpromazine ; les dérivés pipérazinés semblent dans ce domaine peu actifs. L'hypotension apparaît sans distinction d'âge ou d'état tensionnel antérieur, se chiffre à plusieurs centimètres de mercure et atteint aussi bien la maxima que la minima. Elle est constante, retrouvée matin et soir ; elle survient par vagues (dans untraitement continu à doses constantes) d'une semaine, de plusieurs jours en général. Vers le quinzième jour ou la troisième semaine du traitement, il est rare que la tension artérielle ne remonte pas vers sa valeur antérieure. Aussi les auteurs font-ils de l'hypotension un incident du début de cure (Lambert ; Malineau). Il faut signaler enfin, chez les malades ne présentant pas de signes cliniques d'hypotension et un chiffre tensionnel sans changement au repos, la grande fréquence d'une chute tensionnelle de plusieurs unités au passage du decubitus à la station debout.

Toute une série de manifestations pathologiques souvent graves ont été décrites en conséquence. Des accidents vasculaires cérébraux sous forme d'ictus, chez les artérioscléreux, sont décrits par Malineau, Nayrac, puis Schott. Steck rapporte deux décès, l'un par ictus, l'autre par embolie pulmonaire, chez des vieillards artérioscléreux, sans donner d'arguments convaincants de mise en cause de la drogue ; Nayrac et Graux apportent des cas impressionnants de morts au début de traitements par la chlorpromazine : tableaux de collapsus avec cyanose et défaillance cardiaque irréversible, ayant le caractère de l'hypotension dans leurs débuts ; une paralysie faciale chez une femme de 68 ans précéda l'accident. Pauly signale la mort rapide, en quelques minutes d'une femme de 37 ans recevant 150 mg. de chlorpromazine depuis 15 jours ; le tableau fut celui de l'infarctus du myocarde ; un cas analogue d'infarctus, quoique non mortel, fut accompagné de l'apparition d'une onde de Pardee à l'électrocardiogramme. La vérification anatomique est rarement faite, sauf dans un cas de Nayrac où les signes d'infarctus furent retrouvés avec netteté, avec"une congestion très intense" de tous les viscères (Warot). Cargnello signale le collapsus cardio vasculaire "dans l'ensemble occurence plutôt rare, que l'on peut dominer avec les modalités usuelles".

En fait, le plus souvent, peu de preuves existent de la mise en cause de la drogue. Le malade de Pauly ayant présenté des modifications électrocardiographiques était un hypertendu artérioscléreux qui s'était exposé au froid et avait fait de violents efforts ; tout au plus, comme le signale Lambert, peut-on " incriminer... la paralysie par la chlorpromazine des mécanismes d'adaptation vaso-motrice au froid et à l'effort ". Malineau et Loiseau incriminent la " vasoplégie ""chez les patients pour lesquels existent des lésions vasculaires de type artérioscléreux ".

Lambert rapporte enfin un cas de thrombose iliaque. Dans

ce domaine, et bien que leur pathogénie soit discutable, on doit placer les nombreux cas de phlébites (Bergouignan, Maurice, Lambert) parmi lesquels deux cas sur cinq cités par Maurice se sont compliqués d'infarctus myocardique.

De tels accidents méritent attention et quelques auteurs ont fait quelques réserves sur l'emploi de la chlorpromazine, en particulier en gériâtrie. Toutefois, les cas rapportés sont rarement probants, et concernent presque toujours des artérioscléreux hypertendus. Dans le demi-millier de malades (traités à la chlorpromazine et aux autres dérivés) que nous avons pu voir, les seuls cas de ce genre concernent une erreur de dosage à l'acépromazine, ayant entraîné des modifications neurologiques brutales, importantes, réversibles. Deux des trois malades, victimes de cette erreur présentèrent après quelques heures une hémiplégie avec troubles phasiques régressant en une semaine. Il est vrai que dans le traitement des sujets hypertendus et artérioscléreux nous évitons les fortes doses et surveillons la tension ; cette précaution a semble-t-il suffi à nous épargner des accidents, car aucun cas d'oedème pulmonaire, d'infarctus ou de défaillance cardiaque observé chez les malades que nous avons connus ne peut être logiquement rapporté à l'emploi du médicament.

Quant à la participation vasomotrice à la pathogénie des phlébites, il faut avouer notre ignorance de son importance. Il existe indiscutablement une relation statistiquement significative entre leur apparition et l'emploi de certains dérivés ; il n'existe par contre que peu de modifications décelables dans l'étude de la coagulation chez les malades traités. Nous ferons simplement à ce sujet, une curieuse remarque : les malades mentaux présentant un épisode phlébitique, traités ou non par les dérivés phénothiaziniques, améliorent souvent, de façon contemporaine, leurs signes mentaux quand on institue un traitement anticoagulant. Cette constatation implique des relations si incertaines que nous ne nous y arrêterons pas davantage.

Les modifications du rythme cardiaque sont de deux ordres. Dans la plus grande majorité des cas se produit une accélération à 100, 110, 120, ne s'accompagnant d'aucune irrégularité du rythme. Ce phénomène est signalé par Ey, Cargnello, Delay, Lambert et bien d'autres. Tous sont d'accord pour admettre son aspect. bénin. Dans la majorité des cas, la tachycardie survient par crises de quelques heures, et n'entraîne jamais de troubles gênants. Toutefois, son association avec des poussées thermiques a fait employer le terme de "syndrome infectieux". L'origine de cette tachycardie reste obscure. On a parlé d'effets sympathicotoniques de la chlorpromazine ; nous allons voir qu'un effet inverse peut s'observer. Il ne semble pas y avoir de parallélisme entre l'accélération cardiaque et l'hypotension, bien que les fortes baisses de pression artérielle s'accompagnent fréquemment de tachycardie.

Le ralentissement du rythme cardiaque est observable, quoique plus rare ; c'est un incident plus durable que la tachycardie ; il est le plus souvent de faible importance, le rythme passant à 50 - 60 sans irrégularités. Nous avons pu observer une légère prédominance chez les sujets jeunes. Il existe quelques cas coïncidant avec une hypertension. Cet effet "vagotonique" peut être mis en évidence chez des malades ne présentant aucun signe clinique par la comparaison des effets de la compression oculaire (faite dans des conditions strictement semblables) avant et pendant le traitement : la fréquence des bradycardies provoquées majorées par le traitement est grande, et il n'est pas rare de voir des chutes spectaculaires (de 80 à 40 en une minute sous traitement, de 80 à 65 avant traitement). Les bradycardies observées par nous n'ont jamais donné lieu à incident clinique quelconque.

Nous retrouvons donc, au niveau du pouls, une sorte d'amphotonie, d'action variable suivant les sujets et même, chez un sujet donné, suivant le moment de la journée, ou l'évolution du syndrome mental. Il paraît impossible de conclure à un effet ralentisseur ou accélérateur des dérivés de la phénothiazine ; la notion d'action "amphotonique" n'apporte rien de précis ; il serait souhaitable d'examiner dans quelles conditions le pouls s'accélère ou se ralentit ; des relations avec l'état psychique concommittant et son sens d'évolution (vers la dépression ou vers l'amélioration) paraissent probables.

2 - Régulation thermique.

La fréquence des hyperthermies est discutée. Pour Cargnello ces cas sont rares ; pour Vallat (in thèse de Lepetit) les poussées thermiques sont fréquentes, atteignant 120 malades sur 350 observés au total. Sigwald ne fait pas mention de ce signe. Bergouignan insiste sur l'origine possible d'une "fièvre de résorption" après injection intramusculaire, ce qui n'est pas à négliger quand on sait l'habituelle difficulté à continuer les injections après une semaine, lorsque l'induration cartonneuse, caractéristique des dérivés de la phénothiazine, commence à paraître. Lambert mentionne des "clochers hyperthermiques". " La température s'élève en flèche à 38 ou 39, le soir de préférence ". Cet auteur associe l'hyperthermie, l'élévation de la vitesse de sédimentation, l'hyperleucocytose et les modifications sériques décelées à l'électrophorèse (prédominance globulinique) dans ce qu'il dénomme le "syndrome pro-infectieux" qui peut apparaître chez des malades "sans qu'il se manifeste la moindre infection ". Mis à part le cas des "fièvres de résorption", diverses explications sont fournies : pour Delay il s'agit d'une action hypothalamique directe ; pour Boitelle existerait une déshydratation entraînant l'hyperthermie ; Lambert pense qu'il s'agit "d'une décharge infectieuse par stase fécale" et il cite un travail de Celice et coll. montrant qu'il existe une atonie prédominant au

niveau du colon ascendant. "Au point de vue clinique, dit encore Lambert, la constipation de ces malades est bien connue et il nous a semblé que dans certains cas les lavements évacuateurs pouvaient prévenir le retour des poussées fébriles".

Quoi qu'il en soit, la présence d'hyperthermies nous a paru fréquente et même chez des malades recevant leur traitement per os. Nous n'avons pas observé de température subfébrile constante, mais des clochers thermiques à 38,5 - 39, le soir surtout, le plus souvent chez des malades recevant de la lévomépromazine sans que la dose paraisse constituer un facteur déterminant ; les hyperthermies apparaissent volontiers dans la première quinzaine du traitement pour disparaître à peu près complètement ensuite. Elles peuvent effectivement prêter à confusion avec un syndrome infectieux débutant, surtout s'il existe une accélération du pouls, de l'asthénie, etc...

L'association effective avec un syndrome infectieux vrai est signalée par Delay et Deniker (extension brusque d'un anthracoïde du nez sous l'influence de la chlorpromazine), par Graux et Caron (apparition d'une furonculose) par Baruk (pyélonéphrite à colibacille, réactivations fébriles chez d'anciens paludéens) par Bergouignan (complications pulmonaires) par Beaujard, puis Hyvert et Fagard (tuberculose pulmonaire), par Lambert (abcès dentaires). Tous ces cas semblent montrer une facilitation de l'invasion infectieuse par le médicament. Le mécanisme reste inconnu; il est probable que les phénomènes habituels de défense contre l'infection, en particulier surrénaliens, sont modifiés (études de Landgrebe, de Odstermann, de Dubor).

Les hypothermies sont probablement plus rares, moins souvent rapportées aussi dans la littérature. Elles sont généralement modérées (Sigwald) mais assez constantes, s'étendant sur plusieurs jours, pouvant s'accompagner d'une sensation de froid (Cargnello) et, dans quelques cas que nous avons observés, d'une hypotension. Dans beaucoup d'observations l'hypothermie est associée à l'hypokinésie, à l'asthénie, avec ou sans hypotension artérielle.

Soulignons encore une fois que les modifications thermiques ne sont nullement en rapport avec la dose du produit utilisé. Elles peuvent exister à l'état isolé, sans tableau neurologique apparent. Par contre, les doses fortes, amenant un état comateux comme celui que nous avons publié avec Broussolle par exemple, peuvent ne pas entraîner de modifications thermiques.

3 - Hypersalivation et sécheresse de la bouche.

L'hypersalivation est mentionnée dès 1953 par Labhardt, puis Strachelin et Steck, qui en font un signe important, dont l'association avec le syndrome akinéto-hypertonique évoque

hautement le syndrome post-encéphalitique. Mentionné par Haase, Flügel, Freyhan, ce symptôme est en bonne place dans les classifications de Delay et Sigwald. Il ne nous a pas paru revêtir de caractère particulier, sinon l'association fréquente avec les dyskinésies linguo-faciales, les dyskinésies fixées de la langue, et le syndrome hypertonique en général. Lorsqu'elle apparaît, l'hypersalivation devient continuelle, particulièrement gênante, et n'est pas toujours réduite par les anti-parkinsoniens ; plus que les hypokinésies et certaines hyperkinésies, elle constitue une nette indication de correcteurs. L'association a une rhinorrhée peut se voir, ainsi qu'un larmoiement (Cargnello).

La sécheresse de la bouche est peu signalée dans la littérature. Elle atteint pourtant quelques malades de notre statistique. Elle est comparable à celle observée à la suite de traitements atropiniques et provoque parfois de la dysphagie.

4 - Sueurs - Modifications diurétiques - Mouvement de l'eau.

Une sudation exagérée, généralisée ou locale, est signalée par Cargnello, Delay. Le phénomène apparaît en accès, volontiers nocturnes, s'accompagnant de rougeurs, de "bouffées de chaleur " péniblement ressenties. Il peut être localisé aux mains, au visage, aux membres inférieurs. Sa survenue ne s'accompagne pas de mouvement fébrile. Pour Delay, à propos de la thiopropérazine, les crises sudorales, pourraient expliquer l'oligurie (18 cas sur 28 malades)isolée, sans signe d'atteinte rénale. Comme pour les modifications thermiques et la salivation, une action inverse se remarque : disparition des "crises" sudorales, des mains par exemple, chez le déprimé traité à la chlorpromazine. Dans ce dernier cas toutefois, nous n'avons pas probablement affaire à un mécanisme direct (que nous ignorons du reste) mais à un effet psychosomatique qui n'est pas forcément analogue, bien que lui-même mystérieux.

A côté des cas d'oligurie de Delay existent des observations de diabète insipide (Vallat, Lepetit et Texier) témoignant de cette action diencéphalique invoquée par beaucoup d'auteurs et en réalité bien mal connue ; de polyuries simples (Lambert) avec pollakiurie (Lomas) sans atteinte des fonctions rénales, des oedèmes mous, blancs, de déclivité, sans albuminerie, disparaissant par réduction des chlorures (Hyvert, Fouks, Lomas), la bouffissure des téguments, en particulier au niveau de la face, (trophoedème de la région périnasale et de la lèvre supérieure, de Delay ; "bouffissure" de Sigwald, "la peau étant infiltrée, luisante, tendue, les paupières étant gonflées et les yeux bridés, la mimique étant gênée, autant par l'infiltration que par une akinésie des muscles de la face"), où l'association avec l'inexpressivité hypokinétique dessine le "visage largactilien". Tous ces cas illustrent l'intervention des dérivés phénothiaziniques

sur le mouvement de l'eau, par un mécanisme neuro-circulatoire et neuro-endocrinien qui reste mal connu.

5 - Modifications vaso-motrices cutanées.

Elles sont fréquentes et banales, consistant en simples rougeurs fugaces, localisées aux mains, au visage, quelquefois généralisées, toujours très brèves, différentes semble-t-il des manifestations allergiques de photosensibilité qui semblent plus durables. La pâleur nous a paru plus liée à l'hypotension qu'indépendante. Les accès de rougeurs cutanées s'accompagnent le plus souvent de sensations désagréables de chaleur ; quelquefois existent des crises sudorales locales concommittantes. Là encore, il s'agit de modifications précoces; des quinze premiers jours, ayant tendance à disparaître ensuite. Signalons enfin que Cargnello évoque une sorte d'évolution cyclique des manifestations vaso-motrices, faisant se succéder "teint terreux, pâleur, rougeur". Nous n'avons pas retrouvé ce mode d'évolution avec netteté.

6 - Modifications neuro-hormonales.

Nous ne savons rien de définitif sur l'intervention des endocrines sur l'état mental, bien que chaque jour de nouvelles observations nous montrent l'importance de cette corrélation. Il est commun de parler d'action diencéphalique - mais on sent bien l'embarras des auteurs devant cette question. Que dire alors de l'intervention d'une drogue et de la triade endocrine - action pharmacologique - évolution mentale ? La prudence veut, malgré le grand nombre d'hypothèses émises, qu'on se limite actuellement à quelques cas de description clinique. Nous rappellerons l'existence d'un cas de diabète insipide cité par Vallat. Les actions surrénaliennes probables vérifiées par les modifications du test de Thorn (Landgrebe, Dubor) ; une action hypophyso-ovarienne mal connue entraînant une aménorrhée chez un grand nombre de femmes traitées ; des travaux de recherche concernant tous ces problèmes restent nécessaires.

Nous ferons une place à part pour les galactorrhées, que nous avons pu étudier avec Py, Mathieu et Mlle Rive. Signalée par Overholser, par H. Ey, par Fouks et coll.; Deshaie et coll., Winnik et Tennenbaum, Durlach, les auteurs du groupe lyonnais, la galactorrhée pendant les traitements aux dérivés de la phénothiazine a été recherchée systématiquement chez 196 malades de 15 à 74 ans, et a été trouvée dans 51 % des cas. Il s'agit le plus souvent de malades présentant des troubles du cycle, volontiers aménorrhéiques, réalisant expérimentalement le syndrome de Ahumada-del Castillo. La galactorrhée peut être bilatérale ou unilatérale ; elle apparaît en général après une longue imprégnation (un mois et plus). Les dérivés pipérazinés semblent plus fréquemment la provoquer. En tout cas, il n'y a pas de relations

avec l'âge, la posologie et le mode d'administration du médicament.

Là encore, l'étape diencéphalique semble bien probable (Abély, Copelmann, Langeron). Par quel mécanisme ?

7 - Manifestations diverses.

Beaucoup d'autres signes sont relatés dans la littérature: séborrhée, vomissements, impressions de froid, augmentation de l'appétit, refus de boisson, anorexie, tous en relation avec une modification neuro-végétative probable.

A la limite de la question se placent les phénomènes allergiques, dont certains considèrent le déterminisme neuro-végétatif comme primordial. Nous nous contenterons seulement de rappeler l'existence de "lucites", de photosensibilisation, d'éruptions urticariennes et d'eczéma, en mentionnant toutefois le petit nombre d'observations que nous avons faites, contrairement aux premiers auteurs, en particulier anglo-saxons : le pouvoir allergène des dérivés phénothiazinique est-il en régression ?

I - RAPPORTS AVEC L'EPILEPSIE.

Les opinions sont diverses. Certains auteurs rapportent dès 1954-55 des observations favorables à la chlorpromazine dans les traitements appliqués aux épileptiques pour réduire leur agitation et leurs troubles caractériels : il n'y a pas de danger de voir réapparaître les crises. C'est la conclusion donnée par Lafon en 1956. David, Benda et Deligné préconisent dès 1953, l'injection intra-veineuse de chlorpromazine, associée ou non à la procaïne, dans le traitement de l'état de mal épileptique, en 1955 il font le point de cette expérience et concluent comme Lainé à la potentialisation par la chlorpromazine de la procaïne qu'ils lui associent. Bonafede insiste également sur l'intérêt de la potentialisation. Scarpazelos traite avec succès plusieurs épileptiques à troubles caractériels importants et ne note pas de recrudescence des crises. Il rapporte l'évolution favorable d'une "myoclonie épileptique de la première enfance", et d'un cas d'"épilepsie apparenté à la dyssynergie cérébelleuse de Ramsay-Hunt". Furtado rapporte deux observations d'amélioration spectaculaire d'états de mal (1955).

Mais Dogan et coll., Masseboeuf, Montassut voient apparaître soit des crises comitiales au cours d'anesthésies à la chlorpromazine, soit des crises à la suite d'un traitement quotidien à doses moyennes. Lehmann déclare en 1955 : " It is known that chlorpromazine may increase the frequency of convulsions in known épileptics and may produce convulsions in some patients who had not been diagnosed as suffering from épilepsy, probably... latent épileptics ".

Denber et Bird, Bird et Goss signalent des cas analogues. Soucachet observe 14 crises comitiales chez 400 femmes traitées par la chlorpromazine. Leroy et Sigwald décrivent des cas typiques de myoclonie - épilepsie, et l'observation d'un véritable état de mal, rapportant aussi les cas analogues de Sivadon et Forzy, de Turner et Bérard ; la stimulation lumineuse intermittente est capable de faire apparaître des myoclonies chez 75 malades sur 600 : sur ce nombre, les malades recevant de la chlorpromazine ont plus souvent que les autres présentés des myoclonies. Sigwald rappelle toutefois avoir décrit avec Piot des cas de myoclonies améliorées par la chlorpromazine. Bergouignan fournit des observations analogues.

Expérimentalement, chez l'animal, Courvoisier remarque " une protection des animaux de laboratoire vis-à-vis des convulsions de la nicéthamide ". Steinmann remarque chez le chat une activation de l'amplitude et une réduction de la fréquence des ondes corticographiques, anomalies exagérées, par la réfrigération. Fuhrmann observe que la chlorpromazine n'a pas d'action protectrice sur l'épilepsie strychnique du lapin. Chez l'homme, Bente et Itil, Benassi et Cecacchi, Sanguinetti, Montassut, Dogan, décrivent des manifestations de type épileptique sur les tracés, l'aggravation des signes préexistants, l'abaissement du seuil épileptogène du métrazol. Par contre, H. Bonnet conclut à un abaissement de l'intensité de la réaction photomyoclonique par la chlorpromazine ; à un ralentissement global de l'activité électrique cérébrale (1955). Passouant et coll. montrent qu'il existe d'abord une période de facilitation épileptique, avec augmentation de l'amplitude des décharges de pointes - ondes, une diffusion contro-latérale d'un foyer, parfois de très longues décharges de pointes - ondes ; dans une deuxième phase, inconstante, dite de sommeil, il y a ralentissement et apparition d'ondes lentes périodiques. Cet auteur conclut : "il est possible que l'action dépressive de la chlorpromazine sur le système réticulé activateur (Hiebel, Dell, Bonvallet) facilite dans un premier temps cet effet d'hyperexcitabilité corticale. Ainsi envisagée, cette facilitation pourrait dépendre de l'installation du sommeil et être rapprochée des décharges épileptiques observées lors du début du sommeil physiologique. Ce point de vue est partagé par Terzian après les observations qu'il a faites sur"l'action facilitatrice du Largactil sur l'épilepsie humaine, en particulier sur le type Petit Mal". Pour Soucachet, les anomalies sont volontiers temporales, uni- ou bilatérales. Pour Laborit, la dose seule est importante ; les "petites doses sont facilitantes en abaissant le seuil d'excitabilité, sans altérer suffisamment l'isochronisme... les fortes doses sont protectrices en créant un hétérochronisme".

Nous citons tous ces travaux pour montrer que leur grande majorité implique un dualisme d'action que les conclusions de Passouant nous semblent le mieux expliquer : phase de facilitation, phase de sommeil. Il ne semble pas (Sigwald) que les

dérivés phénothiaziniques soient directement épileptogènes : ils font apparaître ou exagèrent les signes d'une comitialité préexistante (Bonnet, Passouant) et "activent certaines épilepsies par l'intermédiaire de modifications de la vigilance " (Sigwald); ou encore sont susceptibles d'intervenir dans le mécanisme d'une "épilepsie de sevrage" après cure de sommeil (Schott, Courjon).

Dans l'ensemble des cas observés par nous se placent trois crises comitiales généralisées, chez trois malades traités à la chlorpromazine, à doses variables (50 mg., 200 mg., 250 mg.). Nous ne saurions fournir de précisions électroencéphalographiques intéressantes.

III - ETUDE STATISTIQUE DE 275 CAS.

Conditions générales d'apparition.

Fréquences diverses.

Incidences globales.

Fréquences particulières.

Incidence de l'âge, du sexe, du terrain, du milieu, de la nature de la drogue, des doses, de la durée du traitement.

A - CONDITIONS GENERALES

Nous avons examiné plus de 600 malades dont 508 ont été retenus car ils satisfaisaient aux conditions générales que nous exposons ci-dessous. Ces malades appartiennent aux trois services fermés du Dr. P. Broussolle, à l'Hôpital Psychiatrique du Vinatier ; au Service Libre du Pr. J. Dechaume, à l'Hôpital Psychiatrique du Vinatier ; quelques malades enfin ont été observés à la Clinique Médicale de Champvert. Nous en remercions M. le Pr. J. Dechaume, Mr. le Dr. P. Broussolle, ainsi que MM. Moreau et Rebatel, médecins à la Clinique Médicale de Champvert.

Nous avons connu personnellement ces 508 malades et avons observé nous-mêmes pratiquement toutes les modifications dont nous faisons état.

Les conditions générales ont été les suivantes :

- connaissance suffisante des antécédents du malade, de l'évolution de son état mental avant le traitement, des thérapeutiques antérieures et de leurs effets ;

- observation aussi complète que possible de ces malades, avant, pendant, après traitement ; seuls ont été retenus les cas dont l'évolution est connue pendant au moins six mois après l'arrêt du traitement ;

- connaissance rigoureuse des modalités thérapeutiques. Elimination des malades recevant des thérapeutiques étrangères (cure de Sakel, électrochocs par exemple) tout au moins en ce qui concerne la statistique générale ;

- caractère constant des conditions de vie, d'environnement, de nourriture, de travail, etc... Il nous est par exemple arrivé d'éliminer des malades retrouvant leur famille après des années de séparation, ou quittant l'hôpital pour quelques jours. Il en a été de même pour toutes les manifestations pathologiques incidentes, manifestement non en rapport avec l'administration de la thérapeutique, et ne présentant pas de caractère systématique ;

- constitution de tableaux comprenant un résumé de l'observation clinique ; la nature des signes neurologiques ; leur condition d'apparition, leur intensité, leur durée, leur mode d'évolution, leur correction éventuelle par les antiparkinsoniens ; l'évolution de la maladie mentale, ceci en plus des renseignements sur l'âge du sujet, la nature du produit, les doses, la durée des traitements, etc... L'encombrement de ces documents ne permet pas de les reproduire ici.

Les drogues utilisées ont été : levomépromazine, acépromazine, chlorpromazine, perphénazine, proclorpémazine, thiopropérazine, et 3 dérivés expérimentaux.

Signalons enfin que 9 cas seulement sur 508 concernent des hommes. La statistique sera donc pratiquement féminine.

B - INCIDENCE GLOBALE

Sur 508 malades, 275 ont présenté des signes neurologiques soit 54,1 %. Ce chiffre se rapproche de celui fourni par Steck (44,5 % chez les hommes, 42,4 % chez les femmes, avec la chlorpromazine), par Freyhan, par Deshaies, par Ortiz Ramos, qui tous admettent un chiffre compris entre 40 et 50 %. Il est probable que notre chiffre est un peu plus fort car l'apparition depuis deux ans des dérivés pipérazinés a entraîné une augmentation des signes neurologiques. Le chiffre de 21 % de Delgado, cité par Sigwald, paraît nettement au-dessous de la vérité. Nous pensons que l'emploi de nouveaux dérivés plus actifs et l'observation fine des malades, telle que l'a fait Le Guillant par exemple, devrait conduire à des proportions plus fortes encore, probablement de l'ordre de 60 à 70 %. Ainsi, les signes neurologiques parfois cités comme des curiosités dans les premières années, bien loin derrière les ictères et les troubles cardiovasculaires prennent-ils une place prépondérante actuellement.

Dans l'évaluation d'un pourcentage global de fréquence, une erreur de 4 à 8 % peut être retenue ; une précision nette et à fortiori les décimales sont bien aléatoires. De nombreux signes échappent en effet par leur peu d'intensité ; d'autres sont douteux, comme le tremblement. Nous écrivions déjà, en 1958, avec Broussolle : "l'appréciation du tremblement doit se faire suivant des critères bien établis. L'incidence générale du syndrome neurologique peut être considérablement modifiée, suivant cette appréciation. Si l'on tient compte d'un fin de tremblement isolé chez un sujet debout, les bras étendus, on le retrouve dans 75 à 80 % des cas de traitements neuroplégiques. Il est nécessaire d'interpréter le tremblement comme l'ont fait les auteurs qui ont décrit le syndrome d'imprégnation ; il est nécessaire de comparer les malades traités avec un lot équivalent de malades sans thérapeutique ; il peut être nécessaire d'utiliser les méthodes d'enregistrement du tremblement. Ceci nous a conduit à penser qu'il existe une erreur d'appréciation dans ce domaine qui est au moins de 5 à 8 %. L'incidence générale ... ne doit donc pas être fixée à une décimale près et doit raisonnablement être fixé à 50 %". L'augmentation très relative observée par rapport à 1958 résulte de l'emploi des dérivés pipérazinés.

Enfin la notion même d'incidence globale n'a guère de valeur théorique ou pratique. La proportion des malades présentant

un syndrome neurologique forme un tout homogène caractérisé justement par ce syndrome. Mais, dans la proportion indemne de ces symptômes, existent des cas ayant reçu de faibles doses n'ayant pas, par exemple, entraîné d'amélioration psychique appréciable ; nous ne savons pas ce qu'auraient fait ces malades avec des doses plus fortes. Ils ne devraient logiquement pas entrer dans la statistique. Nous ne pouvons pas, d'autre part, prendre comme "seuil de sélection" la modification psychique, puisque des malades ont présenté un syndrome neurologique sans changement de ce genre. Le seul critère admissible serait une certaine dose de produit, en grammes par kg de poids corporel, donnant une action visible sur un signe particulier dont on déterminerait l'intensité liminaire; nous savons, au contraire, quelles variations s'observent, et non seulement individuelles, dans les doses actives, variations inattendues et difficilement explicables. La nature même du produit considéré influe de façon considérable ; il faudrait faire un pourcentage séparé pour les dérivés non pipérazinés, où le chiffre de 40 à 50 % serait encore valable, et pour les pipérazinés où 55 à 65 %, et probablement au-delà avec les doses couramment employées actuellement, serait l'évaluation la plus probable.

Nous verrons dans un deuxième temps quelle est la fréquence relative des divers syndromes.

C - FREQUENCE DES SIGNES

1/ Syndrome hypokinétique.

Il atteint 84 malades sur 275, soit 30,5 %. Chez 12 malades seulement l'hypokinésie reste isolée : dans tous ces cas il n'y a pas eu de modifications importantes de son intensité pendant toute la durée du traitement. Les cas d'hypokinésie associée à d'autres signes neurologiques se montent à 72, soit 85,4 % du syndrome hypokinétique. L'association la plus fréquente est le tremblement (72 cas, soit la totalité), l'hypertonie simple (raideur hypertonique, sans fixation d'attitudes anormales 66 cas), les signes neurovégétatifs (54 cas) où prédominent la salivation (38 cas), l'hypotension (9 cas), les clochers thermiques (4 cas), la sensation de bouche sèche (1 cas), les phénomènes vaso-moteurs (1 cas), le larmoiement (1 cas). 7 cas d'hypotonie globale ont été observés, dont 6 cas ont dû être maintenus au lit pendant les ppemières semaines du traitement. Dans 1 cas ont été rapportés des troubles sensitifs : sensation de chevauchement musculaire sans myoclonies du niveau de la cuisse.

La fréquence du syndrome parkinsonien akinéto-hypertonique peut être fixée à 78,5 % dans le syndrome hypokinétique, soit à 24 % de l'ensemble des signes neurologiques. L'association aux troubles neurovégétatifs de type parkinsonien se voit dans une importante proportion (38 cas). Le tableau pseudo-parkinsonien

constitue donc bien une forme clinique fréquente.

Les dérivés en cause le plus fréquemment sont la thiopropérazine (73 % des malades traités à ce produit) la perphémazine (75 %), la proclorpémazine (55 %), la chlorpromazine (30 %), la lévomépromazine (12,5 %). On remarque l'absence complète de l'acépromazine. Les dérivés pipérazinés sont donc essentiellement en cause ; la thiopropérazine et plus accessoirement la proclorpémazine entraînent le plus souvent l'hypertonie et sont les grands responsables du tableau pseudo-parkinsonien. Les phénomènes vaso-moteurs associés sont également produits par les dérivés pipérazinés et la chlorpromazine. L'hypotonie est le fait de la chlorpromazine (6 cas) et de la lévomépromazine (1 cas).

2/ Syndrome hyperkinétique.

Il atteint 118 malades sur 275, soit 42,9 % des cas. Chez 17 malades seulement l'hyperkinésie reste isolée. Les cas d'hyperkinésie associée à d'autres signes neurologiques se montent à 101 soit 85,5 % du syndrome hyperkinétique. Là encore l'association la plus fréquente est le tremblement (101 cas, soit la totalité). Viennent ensuite : l'hypertonie fixant les mouvements anormaux (35 cas), l'hypertonie simple (18 cas), les signes neuro-végétatifs (22 cas), où prédominent la salivation (17 cas), la sensation de bouche sèche (3 cas), les phénomènes vaso-moteurs (2 cas), le clocher thermique (1 cas). L'association aux troubles sensitifs à type de douleurs est vue dans 4 cas. Un cas de crise comitiale associée sera rapporté plus loin. 3 cas d'hypotonie ont été observés.

Dans l'ensemble du syndrome hyperkinétique, on peut distinguer : les "impatiences musculaires" (94 cas) atteignant 79,7% des malades présentant un syndrome hyperkinétique. Parmi eux, 81 malades ont présenté, à des degrés divers, de l'akathisie ou de la tasikinésie : ce groupe représente 68,6 % des cas de syndrome hyperkinétique. L'"impatience musculaire" atteint donc 34,2 % de l'ensemble des malades présentant un syndrome neurologique ; l'akathisie et la tasikinésie 29,4 %.

19 malades, soit 16,1 % des hyperkinétiques et 6,9 % de l'ensemble, ont présenté des parakinésies et des mouvements anormaux organisés tels que nous les avons vus plus haut. Le piétinement est retrouvé dans 13 cas, le balancement d'avant en arrière dans 3 cas ; 6 cas, associés ou non au piétinement, de mouvements complexes dont l'un avec festination ont été décrits plus haut. Dans l'ensemble, 7 cas atteignent les membres supérieurs.

Les dyskinésies s'élèvent à 50 % des cas (59 cas) si on y adjoint les myoclonies (13 cas). Les dyskinésies faciales sont les plus fréquentes (21 cas) prédominant aux lèvres (17 cas).

Les dyskinésies de la langue atteignent 11 malades, dont 6 cas de protraction rythmée et 5 cas de contraction linguale sans protraction. Les dyskinésies oculaires atteignent 11 malades. Les dyskinésies du cou et du tronc sont vues dans 3 cas. Les myoclonies atteignent 13 malades, dont 3 "à minima" (myokymies) et prédominent aux membres inférieurs (10 cas) et à l'abdomen et au thorax (3 cas).

Les hypertonies fixant des mouvements anormaux atteignent 35 malades, soit 29,8 % des cas. Viennent d'abord les atteintes faciales (19 cas) de la langue (6 cas), oculaires (6 cas dont 5 de "plafonnement" et 1 de fixation du regard sur un point quelconque après attirance invincible) ; 4 cas enfin réalisent des dystonies d'attitude.

Parmi les médicaments en cause citons la proclorpémazine (43,5 % des cas neurologiques provoqués par ce produit) la perphénazine (33 %), la chlorpromazine (60 %), la lévomépromazine (20 %). Toutefois, les dérivés pipérazinés sont responsables des incidents les plus spectaculaires (dyskinésies, fixation hyperkinétique de mouvements anormaux). La chlorpromazine donne volontiers des incidents moins marqués, mais d'évolution plus durable. On remarque là encore l'absence de l'acépromazine.

3/ Hypo-et hypertonies.

L'hypotonie est visible dans 10 cas, soit 3,6 % de l'ensemble des 275 syndromes neurologiques. Elle est toujours associée, dans 7 cas au syndrome hypokinétique, dans 3 cas au syndrome hyperkinétique.

L'hypertonie isolée est visible dans 9 cas, soit 3,2 %. Par contre l'hypertonie est associée dans 119 cas à d'autres signes (43,6 %). La composante hypertonique est donc, après le tremblement, le signe le plus fréquent dans le syndrome neurologique phénothiazinique, avec une incidence globale de 46,8 %. Rappelons qu'elle s'associe à l'hypokinésie dans 66 cas, à l'hyperkinésie dans 53 cas, fixant dans 35 cas une attitude anormale. L'association avec le tremblement est de règle (101 cas), mais souvent dans un tableau d'hyperkinésie.

4/ Tremblement.

Ce signe est le plus fréquent, puisqu'il atteint 234 malades sur 275 soit 85,0 % des cas. Nous avons toutefois inclus dans cette catégorie les 9 malades présentant des sensations de "vibration", de "mouvements parasites rapides" dans les mains, sensations analogues à celles décrites par les trembleurs, mais sans tremblement objectif.

Le tremblement atteint les mains dans l'ensemble des cas, s'étend à la tête dans 17 cas, soit 7,2 % des cas de tremblements. Il atteint la langue tirée dans plus de la moitié des cas de dyskinésie linguale. En position couchée, il s'observe aux membres inférieurs chez plus de la moitié des 254 malades. Nous avons enfin observé 14 cas de tremblement des lèvres accompagnant dans 9 cas le tremblement céphalique.

Tous les dérivés sauf l'acépromazine sont en cause.

5/ Troubles sensitifs.

Les paresthésies, que Sigwald classe avec les parakinésies, atteignent 54 malades, soit 19,6 % des cas. Rarement isolées (5 cas) elles accompagnent le plus souvent (49 cas) les "impatiences musculaires" (aves lesquelles bien souvent elles se confondent), et l'akathisie - tasikinésie.

Les troubles sensitifs viscéraux comportent 3 cas de douleurs abdominales fugaces, difficiles à séparer d'une atteinte somatique, et 1 cas complexe simulant un syndrome abdominal chirurgical et que nous avons rapporté plus haut.

Des douleurs profondes, lancinantes, localisées aux membres inférieurs ont été vues dans 6 cas ; les détails cliniques les concernant ont été donnés au chapitre descriptif des troubles sensitifs.

6/ Troubles neurovégétatifs.

Ils existent isolés chez 4 malades (1,4 % des cas) qui présentèrent des clochers thermiques (3 cas) associés dans 2 cas à une hypersalivation, et dans un cas isolé, des troubles vasomoteurs.

Leur association à d'autres troubles neurologiques est vue chez 79 malades (28,7 %) ce qui porte à 30,1 % la fréquence des signes neurovégétatifs en général.

Les accélérations du pouls (11 malades) sont relativement rares, mais les accélérations fugaces passent souvent inaperçues. Plus stable, le ralentissement du rythme n'est retrouvé que dans 6 cas.

Les baisses tensionnelles entraînant vertiges, lipothymies sont retrouvées dans 6 cas (2,1 % du total des signes neurologiques ; 7,2 % du total des signes végétatifs). Les baisses tensionnelles sans traduction clinique ont été vues dans 34 cas, la moyenne d'abaissement étant de 2 cm. de mercure, les variations

habituelles se plaçant entre 1 et 5 cm. de mercure. L'ensemble des baisses de tension artérielle comprend donc 40 cas, soit 14,5 % de l'ensemble des symptômes neurologiques et neurovégétatifs. Porportionnellement à leur fréquence d'emploi, les dérivés en cause sont l'acépromazine surtout (environ 30 % des malades traités présentèrent une baisse tensionnelle), la lévopromazine (17 %) la chlorpromazine (13 %). Les dérivés pipérazinés sont peu représentés (thiopropérazine : 10 % des malades traités ; proclorpémazine, 8 %).

Les baisses de température centrale ont été observées dans 5 cas (1,8 % de l'ensemble des syndromes neurologiques, 5,7 % des signes neurovégétatifs). Leur survenue est tardive mais elles sont de longue durée (une semaine, 15 jours). La survenue fugace des clochers thermiques fait considérer le chiffre de 11 cas comme certainement en-deça de la réalité (4 % des cas totaux ; 13,2 % des signes neurovégétatifs). Dans 2 cas, il y eut élévation concommittante de la température. Les baisses thermiques s'observent surtout, semble-t-il avec la chlorpromazine ; il nous a semblé que la lévomépromazine était souvent responsable des élévations thermiques (8 cas sur 11).

L'hypersalivation, avec 55 cas, représente le signe neurovégétatif le plus fréquent (incidence globale sur l'ensemble du syndrome : 20 % ; sur l'ensemble des signes neuro-végétatifs : 66,2 %). Elle est réellement gênante dans 17 cas. Elle accompagne le plus souvent le syndrome hypokinétique (38 cas) alors que 17 cas seulement s'observent dans le syndrome hyperkinétique, principalement dans ses localisations bucco-linguales. L'hypersalivation semble provoquée à parts égales par tous les dérivés sauf l'acépromazine (chlorpromazine : 14 % des cures, proclorpémazine et lévomépromazine, environ 15 %).

La sécheresse de la bouche a été retrouvée dans 4 cas (1,4%de l'ensemble des signes neurologiques ; 4,8 % des signes neurovégétatifs).

Les troubles vaso-moteurs n'ont guère été observés que dans 6 cas (2,1 % de l'ensemble des signes neurologiques ; 7,2 % des signes neurovégétatifs). Ils prédominaient (4 cas) aux membres inférieurs.

Les sueurs exagérés s'observent chez 4 malades seulement (1,4 % de l'ensemble des signes neurologiques ; 4,8 % des signes neurovégétatifs) et s'accompagnent dans 2 cas de phénomènes vaso-moteurs, dans 1 cas de "bouffées de chaleur".

Nous n'avons pas observé d'oedèmes non allergiques.

Enfin, nous citerons les chiffres obtenus par Rives, Py, Matthieu et nous-mêmes dans la recherche systématique des galactorrhées et des troubles du cycle chez 196 malades de 15 à 77 ans.

Sur l'ensemble de ces malades, 76 présentaient une galactorrhée uni ou bilatérale coïncidant avec un traitement neuroleptique dans 74 cas. Les dérivés pipérazinés semblent surtout en cause. Il ne semble pas exister de concommittance avec les signes du syndrome neurologique, puisque 42 % des malades à galactorrhée présentent ce syndrome ainsi que 32 % des malades sans galactorrhée.

Rappelons pour terminer que les troubles du cycle sont évoqués avec des fréquences diverses suivant les auteurs (20 % à 55 %). Nous ne pouvons fournir de chiffre précis à ce sujet.

7/ Epilepsie. Signes pyramidaux. Divers.

Nous avons signalé 3 crises comitiales généralisées chez des malades jusque là indemnes, tout au moins cliniquement. Nous avons décrit également les signes pyramidaux observés chez une malade du Pr. Dechaume et de M . Achaintre.

Nous voudrons simplement relater trois observations assez originales, dûes à un surdosage accidentel d'acépromazine ayant frappé simultanément 3 malades, l'erreur n'ayant malheureusement pas pu être chiffrée :

- Femme de 68 ans, diabétique légère. Tension artérielle Mx. habituellement à 15, stable. L'accident est brutal avec apparition d'une hémiparésie droite avec Babinski et quelques difficultés d'élocution, myosis serré bilatéral. Arrêt immédiat de l'acépromazine. Régression en moins d'une semaine.

La tension artérielle a été prise 1/4 d'heure après la constitution de ce tableau : elle était à 11. L'existence d'une lipothymie au début de l'accident permet d'évoquer une baisse tensionnelle brutale.

L'électroencéphalogramme mit en évidence, après l'accident, un foyer de souffrance temporal gauche discret.

- Femme de 54 ans. Tension artérielle Mx. habituellement à 16, stable. Accident brutal contemporain du cas précédent, avec hémiparésie et signe de Babinski gauche. Cependant les signes sont plus discrets et régressent pratiquement en deux jours. Baisse tensionnelle à 9. Electroencéphalogramme normal.

- Femme de 50 ans. Tension artérielle Mx. habituellement à 16. Accident brutal contemporain des précédents avec lipothymies, puis céphalées, brouillard visuel, hypothermie à 36. Pas de troubles neurologiques. Chute tensionnelle à 10. Régression rapide.

Nous avons placé ces trois observations à part, car elles n'entrent qu'indirectement dans le cas des syndromes neurologiques.

Elles sont dûes à un surdosage d'acépromazine, dérivé phénothiazinique le plus hypotenseur de tous ; ces trois cas évoquent la baisse tensionnelle brutale ayant entraîné chez les deux malades plus âgées et cliniquement moins résistantes un épisode rappelant l'ictus avec, chez l'une d'elles, une altération électro-encéphalographique. Il semble bien que ce soit par l'intermédiaire d'une chute tensionnelle que ces accidents aient pris naissance.

D - INCIDENCES DIVERSES

1/ Variations suivant le sexe.

Pour Stock, 44,5 % des hommes et 42,4 % des femmes traités présentent des signes neurologiques. Freyhan pense que les hommes sont deux fois moins atteints que les femmes. Nous ne pouvons fournir personnellement des précisions en ce domaine. Il semble toutefois logique d'admettre la même susceptibilité dans les deux sexes. Nous avons cependant vu les causes d'erreurs qui se glissent dans l'appréciation d'une proportion globale de syndromes neurologiques dans l'ensemble des cures neuroplégiques.

2/ Influence de l'âge.

L'âge semble sans grande influence. Toutefois, l'intensité des signes nous a paru plus marquée avant 50 ans. Certains signes appartiennent plus fréquemment aux jeunes (hypertonies) d'autres aux sujets de plus de 50 ans (tremblement). Il est probable que dans ce domaine la drogue rencontre un état pré-parkinsonien de type dégénératif et que le tremblement devient plus fréquent et plus intense.

Mis à part, ces quelques éléments l'âge ne semble pas jouer un rôle prépondérant dans l'apparition et les caractères du syndrome.

3/ Terrain et milieu.

Il existe quelques éléments tendant à montrer le rôle du terrain sur l'éclosion du syndrome neurologique. L'émotivité, l'instabilité caractérielle, la labilité du comportement, l'intrication des troubles émotionnels avec des expressions d'attitude ou de mouvements de type inhabituel ou excessif sont souvent notés dans les antécédents. Il ne faut cependant pas tenir compte de cet argument isolé ; il ne prendrait sa valeur que par comparaison avec un lot de malades non psychotiques. Toutefois,

la qualité même des signes semble être affectée et tel malade ayant présenté autrefois des épisodes hystériques fera semble-t-il plus volontiers des incidents d'allure hystéroïde.

Dès antécédents neurologiques peuvent être retrouvés et Lafon a insisté sur l'importance des antécédents d'encéphalopathie; il a pu noter dans quelques cas, l'existence d'une dilatation du IIIe ventricule.

Une tendance à la spasmophilie a pu être invoquée.

Le milieu semble être faiblement actif, l'imitation pouvant cependant induire quelques aspects hystéroïdes. Selon Sigwald "il semble que les traitements ambulatoires ou les cures faites en milieu hospitalier courant s'accompagnant d'un pourcentage moindre de manifestations que les cures en milieu psychiatrique. Cette incidence n'est pas évidente et ne doit pas être retenue".

4/ Influence de la nature de la drogue.

La survenue des dérivés pipérazinés à conduit à la notion de leur aptitude plus grande à entraîner un syndrome neurologique, et à la notion de plus grande fréquence d'incidents "aigus". Déjà, Broussolle et Dubor en 1956 soulignaient le caractère fréquent et inhabituel des manifestations neurologiques dûes à la prochlorpémazine ; de même de Gennes et Bricaire, Mahoudeau et Dubrisay, Géraud et Gayral, Delay. L'apparition de la thiopropérazine amène Delay à considérer les accidents dûs à ce dérivé comme spécifiques dans une certaine mesure.

Dans une importante communication, Freyhan étudie les différences d'action thérapeutique et la possibilité d'induire un syndrome neurologique pour 10 dérivés de la phénothiazine. "La constitution chimique particulière de certains dérivés doit favoriser le blocage de la formation réticulaire et donner des résultats meilleurs". Freyhan suggère les critères de jugements suivants : degré d'inhibition psychomotrice auquel on peut atteindre ; vitesse d'action ; doses nécessaires pour une action effective.

Dans un premier groupe du type chlorpromazine, se trouvent six composés ayant en commun 3 carbones dans une chaîne directe : ce sont la promazine, la chlorpromazine, la trifluopromazine, le méthoxypromazine, la triméprazine, la méthylpromazine. Les dérivés de ce groupe entraînent "vertiges et somnolence simultanés". La trifluopromazine donnt le plus souvent un syndrome neurologique et est considérée par Freyhan comme nettement supérieure aux autres dérivés du groupe. Un second groupe, du type proclorpémazine comprend la trifluopémazine, la perphénazine. On retrouve dans ce groupe la chaîne tricarbonique mais avec le radical

pipérazine en bout de chaîne. Freyhan note alors l'action très spécifique de ce groupe sur les syndromes d'hyper-motilité, la grande fréquence des signes extrapyramidaux. Il considère le trifluopémazine comme le composé le plus actif de tous les dérivés connus, jusqu'à 3 fois plus que la chlorpromazine. La perphénazine donne "un degré maximum d'inhibition psychomotrice, une forte incidence de réactions extra-pyramidales". Un troisième groupe enfin comprend la mépazine, donnant des résultats médiocres, mais peu d'incidents extrapyramidaux ; par contre elle a pu provoquer (Freyhan, Himwich) des "convulsions". Freyhan souligne enfin que la présence de trois atomes de carbone dans la chaîne latérale semble constituer une condition d'action réticulaire (Himwich).

La classification des dérivés phénothiaziniques par Lambert tient compte, à côté d'éléments plus discutables (les doses thérapeutiques par exemple) de l'aptitude à donner des signes neurologiques. Elle sépare nettement également les dérivés pipérazinés des autres. L'ordre des aptitudes croissantes est ainsi établi : lévomépromazine, chlorpromazine, proclorpémazine, thiopropérazine.

Nous souscrivons entièrement aux conclusions de Freyhan en rappelant toutefois qu'il existe, à l'intérieur même de chaque groupe, des différences de dérivé à dérivé. Nous les examinerons successivement.

- Méthopromazine. Ce dérivé relativement peu important au point de vue thérapeutique, n'entraîne que rarement des signes neurologiques. Delay, en 1956, ne signale, sur 60 cas étudiés, aucune manifestation extrapyramidale et Mordret ne retrouve, chez 4 malades traités qu'une légère augmentation des réflexes de posture. Par contre, Gayral signale l'existence d'hypertonie et de tremblement. Nous n'avons pas utilisé ce produit.

- Acépromazine. Nous avons rapporté les trois cas de surdosage ayant entraîné des manifestations de type ictus avec hypotension. Ces accidents paraissent uniques dans la littérature du produit. Dans une étude portant sur 35 cas, nous avons conclu en 1959 avec Broussolle a "... un produit bien toléré généralement puisqu'il ne produit pratiquement pas d'effets neurologiques", et nous insistions sur le caractère vasculaire des incidents, avec hypotension ; si l'incidence neurovégétative était visible, l'incidence neurologique pure nous semblait négligeable. Toutefois, Delay a constaté avec ce dérivé des accidents extrapyramidaux ; Sigwald observe dans 2 cas une dyskinésie de la langue.

- Lévomépromazine. Les troubles neurologiques, étudiés par Letailleur, Merceron, Teulié, Lambert sont certainement moins fréquents qu'avec la chlorpromazine ; on observe surtout des syndromes légers, partiels avec volontiers des troubles toniques et peu de troubles kinétiques ; Sigwald rapporte toutefois des dys-

kinésies de la langue à évolution prolongée, une crise oculogyre. Nous avons surtout observé des tableaux parkinsoniens akinéto-hypertoniques avec tremblement. Les signes neurovégétatifs semblent moins fréquents.

- Chlorpromazine. Les troubles neurologiques revêtent tous les types soit dans l'aspect soit dans la durée et il n'est pas de manifestations que ce produit ne soit capable de provoquer.

Dans le groupe des dérivés pipérazinés, nous distinguerons trois dérivés.

- Perphénazine. Nous n'avons pu observer que 3 malades, mais **tous** avec un syndrome neurologique marqué.

- Proclorpémazine et thiopropérazine. Ces dérivés induisent avec une particulière fréquence un tableau neurologique, comme en témoignent les travaux de Delay, Coirault, Schott et Broussolle, de Gennes et Bricaire, Mahoudeau, Quilicini, Molkhov, Lafon, Maurel. Il semble exister à propos de ces dérivés deux formes cliniques d'incidents : un premier type est constitué par un fond permanent de troubles, analogue à celui provoqué par la chlorpromazine ; le second type, assez original, souvent dénommé "crises stémétiliennes" consiste en dyskinésies brutales, vite fixés en hypertonie, réalisant des aspects particulièrement spectaculaires, de brève durée (quelques minutes à quelques heures). Ces dérivés pipérazinés sont responsables des crises de contracture intense, souvent hystéroïdes ; des hypertonies avec dyskinésie pharyngo linguale nécessitant dans les formes exceptionnelles, la mise en place d'un tube de Mayo (Coirault) ; des hypertonies parfois douloureuses, avec trismus ou ventre de bois, en imposant pour un tétanos ou une péritonite ; des torticolis, etc... C'est avec ces dérivés qu'ont été signalés les signes pyramidaux, les signes cérébelleux, voire une paraplégie flasque avec abolition des réflexes. Ce sont ces dérivés enfin qui entraînent avec le maximum de fréquence l'exagération du réflexe naso-palpébral.

Delay pense retrouver un déroulement cyclique dans le tableau neurologique induit par la thiopropérazine. Dans une première phase apparaîtrait un état akinétique avec dans 50 % des cas des crises hyperkinétiques paroxystiques greffées sur cet état. Ces manifestations appartiennent aux 48 premières heures. Puis, apparaîtrait un syndrome parkinsonien avec hypertonie, réflexes exagérés, tremblement et akathisie marquée. Sigwald ne retrouve pas un "déroulement aussi précis" mais insiste sur "la fréquence des manifestations impressionnantes aigues des premiers jours du traitement".

Nous avons pu constater également la juxtaposition d'un "fond" et d'"accès", le fond étant plus fréquent et plus intense souvent qu'avec les autres dérivés non pipérazinés. La notion de "crises stémétiliennes" des premiers jours nous a paru pleine-

ment justifiée. Sur 69 malades traitées aux dérivés pipérazinés, dont 59 ont présenté des troubles neurologiques, le fond hypo- ou hyperkinétique avec ou sans tremblements a été observé dans la totalité des cas ; 48 malades ont présenté des "crises" de plus ou moins grande importance avec parakinésies paroxystiques, dyskinésies linguales, hypertonies intenses passagères.

5/ Influence de la dose et de la durée du traitement.

Les variations de dose thérapeutique ont un côté déconcertant et inexplicable qu'on tente de justifier par la notion mal connue de "susceptibilité individuelle". De telles variations s'observent pour la dose nécessaire pour créer un syndrome neurologique, sans qu'il y ait coïncidence avec la dose thérapeutique : tous les cas s'observent depuis la guérison avec fortes doses au prix d'un syndrome neurologique à doses faibles, jusqu'à l'inverse. La chlorpromazine peut donner des troubles avec une dose quotidienne de 100 mg. ; pour 2 de nos malades, un syndrome akinéto-hypertonique fruste avec tremblement est apparu avec respectivement 50 et 80 mg. D'autres malades recevant des doses journalières de plus de 500 mg. n'ont jamais présenté le moindre signe. Sigwald rapporte le cas d'une malade recevant 1,10 gr. par jour sans qu'il y ait le moindre signe extrapyramidal, en dehors d'une accentuation du réflexe naso palpébral. Les dérivés pipérazinés peuvent provoquer des incidents à doses très faibles (10 mg. ; 5 mg.) ; contrairement à ce qu'a vu Sigwald nous n'avons pas rencontré souvent de malades recevant plus de 100 mg. de proclorpémazine par jour et ne présentant pas au moins un "fond" extrapyramidal ; le seul exemple de ce genre constitue, il est vrai, une sorte de record, puisqu'il s'agit d'une posologie de 625 mg. per os, qui fut parfaitement supportée pendant plus de 10 jours ; il est à signaler que ce cas fut un échec thérapeutique complet.

L'ancienneté du traitement ne constitue pas un élément favorable au développement du syndrome : les plus longues des cures que nous avons observés s'étendent sur plus d'un an et il n'y a pas eu d'aggravation des syndromes ou de phénomènes nouveaux à mesure que la cure se prolongeait. On peut donc conclure sur l'opinion exprimée en 1955 par de Boucaud : "les manifestations extrapyramidales n'ont, en ce qui concerne leur apparition et leur intensité, aucun rapport avec la dose employée, ni avec l'ancienneté du traitement".

IV - ETUDE STATISTIQUE DE 275 CAS (Suite)

Modalités d'évolution.

Incidence globale.

Incidence de divers facteurs.

Séquelles.

La réversibilité du syndrome neurologique est généralement admise. Les premiers auteurs, dont Labhardt et Steck constatent qu'il suffit d'arrêter la thérapeutique pour voir disparaître les signes "parkinsoniens". Thiebaux, Letailleur, H. Ey, Vallat, puis les tenants d'une relation entre action thérapeutique et apparition d'un syndrome neurologique (Haase, Flügel, puis Freyhan) partagent cette opinion. Il ne semble pas toutefois qu'en France une étude d'ensemble ait été faite, vérifiant l'innocuité de l'ensemble des dérivés. Avec Broussolle en 1958 nous analysons l'évolution de 163 cas pris sur un total de cures neuroplégiques de 344 cas, et concluons à une incidence globale de restitution "ad integrum", du point de vue neurologique, de 96 %.

Après avoir étudié l'incidence globale de reversibilité dans nos 275 cas, et les modalités de disparition des signes, nous examinerons l'influence de la nature du produit, des doses, de la durée du traitement, des conditions d'environnement, de la nature de la psychose, de l'âge, des traitements correcteurs (ce dernier facteur étant jugé sur des malades étrangers à la statistique). Ces facteurs seront considérés séparément et successivement; cette méthode d'apparence artificielle permet seule de mettre en lumière certaines influences et d'en éliminer d'autres.

Nous définirons la réversibilité comme la restitution "ad integrum" quant à l'axemen neurologique dans un délai de deux mois après l'arrêt du traitement. Ce délai n'est pas choisi au hasard ; il représente la limite habituelle de la disparition des derniers signes ; de plus, les quelques malades ayant présenté des signes après deux mois constituent des cas de persistances séquellaires puisque leur symptomatologie reste depuis lors inchangée.

Sur 275 malades, 267 ont vu leurs signes neurologiques disparaître dans le délai de deux mois. 8 malades montrent des séquelles, observables depuis un à deux ans, ne subissant aucune évolution, même très lente. La proportion globale de réversibilité atteint donc 97 % ; on voit qu'il n'a pas changé depuis 1958, malgré l'introduction de nouveaux dérivés pipérazinés.

La disparition des signes neurologiques revêt des modalités différentes ; elle peut être dissociée, se faire dans une durée plus ou moins longue. Il semble qu'il y ait là trois constatations générales à faire :

- Il semble exister un parallélisme entre l'installation rapide du syndrome neurologique et sa disparition rapide. Ceci est particulièrement vrai pour les produits de la famille de la proclorpémazine et de la thiopropérazine.

- Il apparaît à ce propos une classification grossière des neuroleptiques : les extraits de Rauwolfia, la chlorpromazine et es dérivés voisins, tels que la mopazine ou la lévomépromazine, donnent rarement des incidents aigus rapidement réversibles, mais fréquemment un syndrome neurologique lent à se constituer et également lent à disparaître ; la proclorpémazine, la thiopropérazine et d'autres produits de la même série sont les types de neuroleptiques aux accidents spectaculaires mais volontiers de courte durée, l'acépromazine formant une catégorie séparée par l'origine généralement vasculaire des incidents observés ; la réversibilité de ces incidents est cette fois-ci liée à leur intensité.

- Le tremblement suit souvent (dans 60 à 65 % des cas réversibles) une évolution indépendante ; le plus grand nombre de cas de réversibilités dissociées observées se caractérisait par la persistance d'une semaine à un mois du tremblement après la disparition des autres signes.

L'étude de l'influence de l'âge du malade sur la réversibilité montre que :

- La réversibilité semble plus difficile chez les jeunes : elle est plus longue à apparaître, surtout en ce qui concerne les modifications du tonus et les signes hyperkinétiques (72 % des malades dont la réversibilité complète n'a pu être observée que plus de quinze jours après l'arrêt du traitement étaient des malades de moins de 30 ans). Ceci rejoint peut-être le fait que les psychoses des sujets jeunes s'accompagnent plus facilement des signes neurologiques objectifs.

- La réversibilité apparaît plus difficile également chez les vieillards ; cette fois-ci, c'est le tremblement qui prend des allures de signe définitif : il faut attendre un mois et plus pour le voir disparaître ; 80 % des tremblements encore perceptibles au bout d'un mois se retrouvent chez des personnes de plus de 65 ans. Dans ce groupe de malades, les raideurs sont moins importantes et disparaissent plus rapidement (10 % de persistance après une semaine).

L'incidence particulière de la nature de la psychose traitée est facile à étudier : la nosographie psychiatrique hospitalière dans nos 275 cas est presque entièrement représentée ; nous manquons par contre des névroses et médecine de clientèle. Nous faisons les constatations suivantes :

- Il existe une incidence indirecte par deux modes ; l'allure évolutive de certaines psychoses comme les maniaco-dépressives conduit à des traitements courts, à des doses importantes, et au choix de certains produits (proclorpémazine, thiopropérazine); la résistance de quelques syndromes conduit à poursuivre un traitement malgré d'importants signes neurologiques : la réversibilité est retardée d'autant.

- Il faut signaler encore une fois l'existence de signes difficiles à interpréter dans l'hébéphréno-catatonie et dans l'allure de certaines schizophrénies autistiques.

- Enfin la dose nécessaire dans le traitement d'une psychose peut varier avec la nature de cette psychose, ceci une fois éliminées les conditions d'environnement ; si l'on joint à ceci le fait que l'on tient de moins en moins compte de l'apparition des signes neurologiques on est conduit à observer une imprégnation plus profonde, qui retarde la réversibilité.

L'incidence de la nature du produit utilisé a été envisagée plus haut. Rappelons qu'on distingue les groupes de la chlorpromazine, de la prochlorpérazine et de l'acépromazine. Ces groupes ne sont formés que d'après un seul critère, la réversibilité. Il est bien entendu que ces modes de groupement de neuroleptiques n'ont pas les mêmes critères que ceux de Lambert, beaucoup plus généraux, basés sur les effets pharmacologiques et l'ensemble de leurs effets cliniques.

Un intérêt particulier s'attache à l'incidence d'un groupe de deux facteurs : nature du produit et psychose. Il est certain que cette incidence est encore indirecte : les maniaco-dépressifs, traités plus volontiers par nous à la proclorpémazine, font des "crises" neurologiques typiques facilement réversibles ; le traitement beaucoup plus long d'une schizophrénie paranoïde, par exemple, avec des médicaments plus proches biologiquement de la chlorpromazine, conduit à une imprégnation plus longue et à une disparition plus longue également.

L'incidence de la durée du traitement est facile à étudier dans notre groupe de malades où les indications varient de quatre jours à des années. Nous avons constaté qu'il n'y a pas d'augmentation sensible de l'intensité des signes neurologiques provoqués à partir d'un certain seuil de dosage, et ceci pour un signe neurologique donné. C'était déjà l'opinion de de Boucaud : "les manifestations extrapyramidales n'ont, en ce qui concerne leur apparition et leur intensité, aucun rapport avec la dose employée ni avec l'ancienneté du traitement". Vallat et Lepetit expriment une opinion identique. Il semble par contre qu'il y ait un éveil successif de signes nouveaux, au cours du traitement, mais que ces signes étant apparus, la prolongation de la thérapeutique aux mêmes doses ne les aggrave pas. Là encore, l'incidence de la durée du traitement est indirecte : la réversibilité apparaît plus difficile parce que les signes sont au complet.

De toute façon, après l'arrêt de la médication, la réversibilité se produit dans les très longs traitements (réversibilité de quinze à trente jours : 81 % des traitements dépassant un mois, 90 % des traitements courts de quatre jours à un mois), au même titre que dans ceux de courte durée.

Cette incidence est donc paradoxalement assez négligeable.

L'incidence de la dose doit être étudiée en deux temps ; la dose journalière a une importance sur la rapidité de constitution du tableau neurologique ; elle n'a par contre par d'importance sur la disparition de ces signes après cessation du traitement. La dose totale, sans tenir compte du temps, n'a également que peu d'importance en elle-même. La notion intéressante reste celle de la dose en fonction du temps : il est banal de dire qu'une dose forte en un temps court donne des accidents plus marqués ; la réversibilité de ces accidents est encore ici fonction de l'intensité des signes. Un cas particulier est celui de doses très fortes dans un temps relativement court, dont nous rapportons par ailleurs un cas dû à la proclorpémazine.

L'incidence de la nature des signes neurologiques est par contre assez importante.

De tous les signes, c'est le tremblement qui est le plus long à disparaître. Sa persistance l'emporte sur celle de tous les autres signes : dans 67 % des cas l'évolution des signes neurologiques est dissociée, et dans 54 % des cas c'est le tremblement qui persiste. Dans la plupart des cas de réversibilité dissociée longue (un mois à deux mois) le tremblement va en s'amenuisant mais persiste à titre mineur, mais réel.

Les troubles aigus du tonus ont des modes d'apparition et de disparition qui font partie de leur classification sémiologique et qui se distinguent souvent par ces deux caractères (syndrome à la proclorpémazine de la quarante huitième heure). L'hypotonie simple, classique, est l'un des signes qui disparaissent le plus facilement après la fin du traitement. Mis à part les cas séquellaires exceptionnels que nous décrirons plus loin, les troubles du tonus ont disparu dans 84 % des cas entre un jour et une semaine après la fin du traitement, dans 8 % des cas entre une semaine et un mois. Les troubles du tonus persistant après un mois ne subissent par la suite qu'une atténuation très légère ou ne rétrocèdent pas : ils entrent après deux mois dans le cadre des "persistances".

Les signes décrits sous la rubrique d'hyperkinésie subissent entre eux une évolution parallèle. Sur 66 cas observés, 39 disparurent en cours de traitement (54 %), 12 dans une période de un jour à une semaine après la fin du traitement (18 %). Là encore, les signes de ce genre qui se sont prolongés au-delà d'une semaine subissent une régression très lente ou restent présents : ils fournissent des cas entrant également dans le cadre des persistances.

L'étude de l'évolution des signes neurovégétatifs (sueurs, troubles thermiques, salivation, troubles circulatoires cutanés) est difficile à systématiser ; il s'agit de cas en général soumis

à des correcteurs spécifiques, qui réagissent à ces correcteurs, et qui de ce fait, ne donnent pas lieu à des observations d'évolution spontanée notte. Sans donner de chiffres précis on constate toutefois la disparition habituelle de ces signes, soit en cours de traitement, soit entre un jour et une semaine après la fin du traitement.

Enfin la notion d'intensité des signes est importante. Il est difficile de mesurer cette intensité ; elle apparaît cependant en rapport direct avec le maintien des signes après la fin du traitement.

L'incidence des variations de l'environnement du malade nous paraît également bien difficile à juger. Mis à part les cas rares d'induction par imitation pour l'éclosion des signes, mis à part les cas plus rares encore d'induction collective (nous n'avons observé ni l'un, ni l'autre de ces faits), le climat hospitalier n'apparaît pas modifier la fréquence des incidents. A plus forte raison leur disparition. Nous n'avons pas d'observation de persistance des signes imputables à l'environnement.

L'étude de l'incidence des correcteurs pourrait à elle seule faire l'objet d'une communication. Les cas que nous rapportons sont autant que possible choisis dans les évolutions spontanées, sans correcteurs. Sans vouloir entrer dans le détail de l'action particulière de ces derniers sur tel ou tel symptôme, nous pouvons dire que les correcteurs classiques agissent favorablement sur les signes neurologiques provoqués, ceci pendant la durée du traitement. Le tremblement et les troubles du tonus semblent être les plus faciles à influencer. Les phénomènes excito-moteurs, l'impatience musculaire, sont plus rebelles. Les correcteurs n'ont qu'une action partielle sur les troubles neurovégétatifs.

Lorsque les signes neurologiques provoqués persistent après la fin du traitement, l'action des correcteurs nous a paru moins bonne. En particulier, tous les signes neurologiques persistant après un mois n'ont été influencés par les correcteurs que de façon très partielle. Nous pensons que l'action des correcteurs est meilleure lorsqu'ils sont employés à titre préventif. Nous avons peu d'observations de ce dernier emploi ; néanmoins, nos quelques cas semblent probants. Il y a à ce propos matière à digression : faut-il donner des correcteurs en même temps qu'on institue le traitement neuroleptique, quitte à ne pas avoir de témoignages objectifs d'une surcharge médicamenteuse, ou bien faut-il n'en pas donner du tout si l'on considère que l'apparition des signes neurologiques est nécessaire à l'effet thérapeutiques ? Ces questions, quoique intéressantes, n'entrent pas dans le cadre de ce chapitre.

Nous terminerons cette étude de la réversibilité en examinant les cas de régression de signes neurologiques provoqués

en cours de traitement. Nous nous limiterons à une définition : les signes neurologiques qui apparaissent et disparaissent pendant la durée d'un traitement continu, sans modification de doses et sans correcteurs.

Là encore, les accidents aigus (crises paroxystiques, spasmes toniques, etc...) disparaissent vite, presque par définition : les signes neurologiques plus chroniques (tremblements, hypertonie permanente, hypotonie, akathisie, tasikinésie) peuvent dans certains cas disparaître en cours de traitement. Nous possédons 11 cas de disparition incontestable de phénomènes d'hypertonie : cette disparition a été progressive, mais complète. Nous n'avons pas de modification du tremblement dans un sens favorable au cours du traitement. En ce qui concerne les mouvements d'agitation psychomotrice, nous avons observé des variations d'intensité sans disparition véritable.

Si la réversibilité en cours de traitement est rare, les variations d'intensité, sans disparition vraie, sont fréquentes. D'une façon générale, ces variations ne se montrent pas en rapport avec l'évolution de la psychose.

-:-

Il nous est difficile d'adopter le terme de séquelle pour désigner les signes neurologiques provoqués qui restent présents deux mois et plus après la fin du traitement. D'une part, cette dernière définition est arbitraire ; d'autre part, le terme de séquelle s'applique à des troubles définitifs ; rien ne prouve que les signes que nous rapportons le soient. Là encore, le manque de recul se fait sentir. Il paraît donc préférable d'employer pour l'instant le simple terme de persistance.

L'incidence générale de persistance après deux mois est de 2,9 % des accidents (8 cas sur 275). L'étude se heurte ici aux mêmes difficultés que pour l'appréciation de la réversibilité. Les résultats ne doivent pas donner lieu à des affirmations trop tranchées : on ne raisonne pas sur huit cas en en tirant des lois générales. Nous reprendrons cependant l'étude séparée des facteurs, mais en y adjoignant la description rapide des cas particuliers.

Mlle. G... schizophrène ancienne au comportement assez perturbateur, avec des éléments moriaques, est traitée pendant deux mois avec une dose de proclorpémazine variant entre 250 et 320 mg. par jour. Au prix de cette forte dose, l'effet thérapeutique est remarquable. Pendant le traitement, les signes neuro-

logiques provoqués sont peu importants (tremblements). Par contre, l'apparition d'une impatience musculaire typique avec piétinements se produit vers la fin du traitement et persiste deux mois après. L'administration de correcteur diminue ces phénomènes. Ils persistent cependant, depuis six mois.

Mlle. H... débile mentale de comportement schizoïde, présente, après un traitement de trois semaines à 150 mg. de proclorpémazine, une hypertonie, de la salivation et des troubles psychomoteurs de type impatience musculaire. Deux mois après l'arrêt du traitement, ces signes psycho-moteurs demeurent inchangés. La proclorpémazine n'a pas apporté de modification clinique sensible. Les correcteurs sont sans effet.

Mlle. P... maniaco-dépressive, a été traitée à la proclorpémazine pendant un mois et demi, à la dose de 150 mg. par jour. Il est difficile de juger de l'action du produit : l'amélioration constatée peut avoir été le fait d'une évolution spontanée vers une phase dépressive. Les signes neurologiques provoqués ont été nets de façon précoce (trois ou quatre jours). La rigidité, le tremblement, l'impatience musculaire, l'instabilité psycho-motrice, la salivation ont constitué un tableau caractéristique pendant toute la durée du traitement. Quinze jours après la fin de ce dernier, il persistait seulement une démarche d'automate, une hypertonie diffuse et quelques mouvements de piétinement. Ces derniers signes se sont prolongés deux mois et plus. Les correcteurs, administrés après deux mois, sont restés sans effet.

Mlle. B... schizophrène, a eu avec succès pendant plus d'un an un traitement à 150 mg. par jour d'un dérivé pipéraziné en expérimentation. L'amélioration se maintient à condition de poursuivre la thérapeutique. Après un mois de traitement, la malade a présenté des boursouflures du visage et un tremblement, particulièrement dans l'hémicorps gauche. Deux mois après l'arrêt du traitement, cet hémi-tremblement gauche persiste, améliorable de façon satisfaisante par les correcteurs.

Mme. C... schizophrène, reçoit pendant cinq mois 600 mg. de lévomépromazine p.o./j. L'effet thérapeutique n'est que partiel. Il se produit quelques crises transitoires de peu d'intensité (hypertonie, tremblements, troubles de la parole). Deux mois après l'arrêt du traitement, il persiste un aspect figé, une bradykinésie, une raideur articulaire diffuse. Les correcteurs sont sans effet.

Mlle. T... dont les troubles du comportement traduisent ce qu'il est convenu d'appeler une névrose d'abandon, reçoit 40 mg./j. de thiopropérazine intramusculaire pendant six jours. Les signes neurologiques apparaissent au bout de deux jours : hypertonie, tremblements, salivation. Ils disparaissent à la fin du traitement, sauf l'hypertonie qui persiste, inchangée. Les correc-

teurs n'ont qu'une action partielle.

Mlle. R... schizophrène, laissée plusieurs années sans traitement, reçoit 100 mg. de proclorpémazine per os pendant 12 jours. Les signes neurologiques apparaissent en 3 jours : akinésie, hypertonie, salivation, quelques troubles vaso-moteurs. Ils disparaissent à la fin du traitement, sauf l'hypertonie, et ceci depuis un an. Les correcteurs sont pratiquement sans effet.

Mme. G...; ce cas est rapporté par ailleurs. Il concerne une dose très forte (625 mg. de proclorpémazine pendant un mois). La malade a été plongée dans un état confuso-onirique ; cet état et les signes neurologiques qui l'accompagnaient ont disparu progressivement après la fin du traitement ; au bout de deux mois, la malade ne présentait plus que des céphalées de faible intensité, qui ont été réduites par des injections intra-musculaires d'extraits de post-hypophyse ; mais un fin tremblement, souvent infra-clinique et réduit à des sensations de vibration interne réapparaît quelquefois.

L'incidence de la psychose semble là aussi indirecte ; les maladies mentales présentant des tableaux cliniques de longue durée donnent lieu à des traitements plus longs et à une imprégnation plus marquée. On ne peut toutefois rien conclure, nos cas de persistance concernant des catégories nosographiques très diverses.

La nature du produit semble avoir une incidence plus grande. Le groupe constitué par la proclorpémazine et par les médicaments d'action et d'indication similaires (thiopropérazine) semble donner plus volontiers des signes persistants. Nous n'avons pas de persistance de signes neurologiques avec la chlorpromazine.

L'incidence de la durée du traitement paraît négligeable en soi. Nous faisons là les mêmes constatations que pour la réversibilité. Nous avons de nombreuses observations de traitements pendant un an et plus, dont les signes neurologiques provoqués n'ont pas persisté plus longtemps que ceux de traitements plus courts. La notion d'incidence à la fois de la dose et du temps semble plus importante (cas particulier de Mme. G...).

L'incidence de la nature des signes neurologiques s'observe principalement par la persistance de signes hyperkinétiques. 4 malades sur 8 présentent ces signes persistants à l'état solitaire. L'hypertonie diffuse est notée dans 2 cas. Là encore, la question du tremblement est difficile à trancher : nous avons au moins 3 observations ne figurant pas dans ce travail, par manque de précisions en ce qui concerne l'appréciation du tremblement. Le plus grand nombre de cas douteux est constitué par des malades qui tremblent.

L'incidence de l'effet thérapeutique nous a semblé nulle ; des malades à signes neurologiques provoqués persistants n'ont

pas été améliorées par la thérapeutique ; pour d'autres, c'est le contraire.

L'influence des correcteurs, souvent remarquable sur les incidents en cours de traitement, se montre plus faible sur les signes persistants. L'hypertonie semble toutefois influençable.

V - ETUDE STATISTIQUE DE 275 CAS (suite)

Le problème de l'utilité thérapeutique.
Incidence de la nature de la psychose traitée.

La notion de corrélation.

Importance des éléments kinétiques chez 326 malades.

A - LA NOTION DE CORRELATION

La survenue d'incidents neurologiques a effrayé à juste titre les premiers auteurs, et nombreuses sont les observations publiées où "le traitement a dû être interrompu à la suite de l'apparition de troubles neurologiques".

Cependant la grande fréquence de ces "troubles", leur rapport souvent étroit avec la symptomatologie psychiatrique, en particulier la catatonie, leur évolution réversible dans la très grande majorité des cas, firent disparaître leur caractère inquiétant et leur survenue ne fut plus considérée que comme un "effet latéral", curieux, mal expliqué, quelquefois pénible pour le malade mais en tout cas sans danger. La prescription d'antiparkinsoniens "correcteurs" régulièrement instituée par les uns, négligée par les autres, vint tranquilliser quelques consciences inquiètes.

La survenue des dérivés pipérazinés entraîna l'apparition d'incidents plus spectaculaires encore, et plus fréquents ; ce sont des médicaments d'action thérapeutique psychiatrique puissante, et c'est probablement sans arrière-pensée théorique que Delay, Deniker et coll. écrivent en 1958 qu'"il ne paraît pas possible de dissocier l'activité thérapeutique élevée du 7843 R.P. (thiopropérazine) de ses propriétés neurologiques". Il y a là un fait d'observation certainement partagé par bien des auteurs.

Cependant, un point de vue plus absolu, tendant à considérer le syndrome neurologique non seulement comme un témoin d'action, mais comme nécessaire, fut précocement soutenu par Haase, dans de nombreuses publications, en 1954-1955. Cet auteur remarque qu'il existe entre les phénomènes psychiques et la motilité un grand nombre de correspondances, en particulier une corrélation entre la quantité des impulsions et la quantité des mouvements : c'est ainsi que Haase, avec Gross, montre que chez les post-encéphalitiques par exemple, la "diminution de motilité", d'origine extrapyramidale, s'accompagne d'une "diminution d'impulsion" objectivée par différents tests psychologiques qu'il cite. Par contre, il ne semble pas exister de relations entre le psychisme et la rigidité ou le tremblement. En thérapeutique, les neuroplégiques introduisant une hypokinésie entraînent par conséquent une "inhibition des impulsions", une "inhibition de la production des évènements psychotiques". Nous nous sommes attardés sur ces conceptions, car elles se trouvent en quelque sorte complétées par l'étude de notre statistique : nous verrons en effet que les psychoses hyperkinétiques améliorées le sont par l'intermédiaire d'incidents hypokinétiques et inversement.

On peut cependant faire à Haase un reproche de méthode : pourquoi n'avoir jamais tenté une vérification sur un grand nombre

de cas?

D'autres auteurs adoptaient un point de vue semblable dont Staehelin, Steck et Flügel. Steck écrit en 1955 : "nous avons.. émis l'opinion que ce syndrome parkinsonien pouvait jouer un rôle important dans le mécanisme thérapeutique... Des observations remontant à 30 ans nous avaient montré que d'anciens malades, schizophrènes chroniques, voyaient leur maladie transformée par la survenue d'une encéphalite léthargique...". Et Steck parle de diminution parallèle de la motilité et l'initiative, citant à son appui Ernst, Walther-Büel, Heiman. La "frénation psychomotrice" constitue pour lui un terrain idéal de "resocialisation". Il est à remarquer que cette opinion laisse la place aux méthodes psycho-thérapeutiques classiques, alors que Haase tend à considérer l'action de la drogue comme directement prépondérante.

Flügel, en 1955 également, écrit "Au cours des expériences cliniques, il nous imposait de croire que ces phénomènes soient en relation intime à l'effet spécifique des médicaments et au but thérapeutique que nous aspirons à obtenir. C'est pourquoi, nous nous sommes occupés de produire ces états systématiquement par emploi et combinaison des différents médicaments". Il semble que Flügel ait résolument conservé cette opinion depuis. En 1957, à Zurich, il reprend ce point de vue, soulignant la nécessité de prolonger le syndrome pendant plusieurs semaines.

Freyhan considère "les symptômes extrapyramidaux comme des éléments neurophysiologiques de l'action neuroleptique" mais réfute l'opinion de Goldman suivant laquelle les signes neurologiques "sont nécessaires pour obtenir la résolution complète des manifestations psychotiques". Toutefois, étudiant comparativement l'activité de dix dérivés de la phénothiazine, il observe que les produits qui ne font pas apparaître de syndrome neurologique sont ceux qui ont le moins d'activité thérapeutique.

Quelques prises de position interviennent plus récemment. Denber déclare en 1957 : "la propriété de donner lieu à une action extrapyramidale est une condition sine qua non de l'effet thérapeutique". Kinross-Wright (1957) : "some of the side effects, however, may well represent an integral part of the drug's therapeutic activity, and their abolition impairs the potency of the compound". Landgrebe ne pense pas que le syndrome neurologique soit nécessaire, puisque les correcteurs anti-parkinsoniens ne modifient pas l'action thérapeutique des neuro-plégiques. Une telle opinion est du reste réfutable si l'on admet que les correcteurs n'agissent que sur les manifestations neurologiques qui peuvent fort bien être "séparées" physiologiquement déjà des modifications psychiques apparentes.

Il n'existe pas en France d'opinions si tranchées. Cependant, Coirault examine l'influence du "chimio-choc", à propos de la thiopropérazine ; mais cette conception n'est pas généralisée.

Le syndrome neurologique a en fait, été fréquemment le prétexte d'un dénigrement des traitements neuroleptiques et de la chimiothérapie en général, méthodes introduisant en psychiatrie des notions nouvelles entachées de mécanicisme. Toutefois un certain effort d'analyse des différents éléments concourant à l'amélioration mentale, y compris l'administration de neuroleptiques, s'esquisse, tendant à attribuer aux signes neurologiques une valeur d'expression, presque symbolique, les processus mentaux étant considérés comme prépondérants. L'analyse complète de ces travaux et l'exposé de nos conceptions personnelles sortent du cadre de ce travail.

Nous avons voulu fournir quelques arguments d'ordre statistique à l'étude de cet important problème. Nous définirons les limites de ces arguments : un syndrome clinique neurologique accompagne-t-il de façon significative dans la statistique, régulièrement l'amélioration psychique?. Existe-t-il une corrélation inverse, entre l'intégrité neurologique et l'absence d'amélioration ? Tel est le sens dans lequel la question s'est posée jusque là.

Nous nous limiterons donc à la recherche des corrélations annoncées.

B - RELATIONS AVEC LA MOTILITE

Dans l'ensemble de nos 508 malades, l'étude synthétique ne permet pas de vérifier la notion de corrélation. Il est bien sur difficile d'apprécier le degré d'amélioration d'une psychose, en vue de chiffrer une proportion globale qui puisse servir de terme de comparaison. Nous avons cependant fixé à 34 % la proportion des échecs thérapeutiques, groupant dans cette catégorie les malades n'ayant aucunement présenté de régression symptômatique même partielle ; la simplicité de cette définition fera sourire, mais qu'on se représente les difficultés de définition "d'amélioration psychique" pour une telle population, si diverse au point de vue nosologique.

La proportion globale d'absence de signes neurologiques est de 46 %. Le groupe des échecs thérapeutiques recouvre le groupe sans signes neurologiques dans la proportion de 19 % ; c'est dire que 26 % des malades ont été améliorés sans signes neurologiques. Nous ne pouvons citer tous ces cas ; signalons une forte proportion d'états dépressifs et la faible fréquence des dérivés pipérazinés. La chlorpromazine, mais surtout la lévomépromazine sont prédominantes ; les cas favorables, au point de vue thérapeutique, à l'acépromazine entrent tous dans cette catégorie, puisqu'aucun syndrome neurologique n'est provoqué par ce dérivé dans notre statistique.

Il apparaît aussi que 16 % ont présenté un syndrome neurologique sans amélioration, et cet échec thérapeutique, indiscutable quand on considère les observations une à une, contraste

avec la floraison souvent remarquable des signes neurologiques. Nous trouvons dans ce groupe une forte proportion de schizophrénies chroniques avec importante détérioration ; les produits les plus représentés sont cette fois les pipérazinés ; on remarque l'absence complète de la lévomépromazine et de l'acépromazine.

Une observation plus attentive conduit à une première brèche dans la notion de concordance telle qu'elle est défendue par les auteurs suisses et allemands, c'est à dire dans son expression la plus simple : c'est qu'il faut manifestement tenir compte de la nature du produit. Nous retrouvons là une justification à la classification de Lambert, et une confirmation des conclusions de Delay sur la thiopropérazine ; il est nécessaire de placer à part les dérivés pipérazinés pour lesquels la concordance peut être évoquée, bien qu'à sens unique : ils donnent très fréquemment des signes neurologiques, en particulier chez les malades psychiquement améliorés ; c'est, si l'on veut, une condition nécessaire, mais qui est loin d'être suffisante puisque un certain nombre de malades ont présenté un tableau neurologique sans amélioration psychique. Ceci est facilement traduit par les chiffres.

Sur 69 malades en effet traités aux dérivés pipérazinés (dont 45 accès maniaques) 47 ont été améliorés, à des degrés divers, souvent (plus de 35 cas) de façon à permettre la sortie de l'hôpital (Remarquons en passant que cette proportion heureuse d'amélioration s'explique par la présence de nombreux cas d'accès maniaques, affection bien individualisée sur laquelle on connaît l'action rapide de la prochlorpémazine et de la thiopropérazine). Ces 47 cas comprennent 46 observations de syndrome neurologique, le malade faisant exception ne recevant d'ailleurs qu'une dose faible (20 mg.) de proclorpémazine per os. La concordance semble donc apparente. Mais il existe un fort pourcentage d'échecs thérapeutiques avec syndrome neurologique : 13 malades sur le total de 69. On peut alors penser que le médicament atteint le "seuil" des signes neurologiques sans atteindre le "seuil" de l'action thérapeutique. Bien que conscient du côté éminemment simpliste de cette objection, nous pouvons la réfuter en citant des malades où la dose capable de donner les signes neurologiques a subi toutes sortes de modifications : diminuée de moitié, multipliée par deux ou trois sans qu'il y ait eu d'action thérapeutique.

Pour les dérivés non pipérazinés, la concordance ne saurait être retenue, surtout pour l'acépromazine et la lévomépromazine. Avec ce dernier dérivé en effet, plus de 20 malades ont été améliorés de façon satisfaisante sans présenter de troubles neurologiques.

Nous avons voulu mettre en évidence, à ce propos, une impression particulière peut être déjà éprouvée par d'autres, mais, à notre connaissance jamais vérifiée. Il s'agit de la fréquence plus ou moins grande de tel ou tel syndrome neurologique

suivant l'état antérieur. Autrement dit, se trouvera traité ici le chapitre particulier de l'incidence de la psychose sur l'apparition des signes neurologiques.

L'ensemble des 508 malades comprend les étiquettes nosographiques les plus diverses. En nous plaçant dans le cadre très particulier de la symptomatologie motrice objective, qui a accompagné les tableaux psychiques, il nous est possible de définir, en dehors de toute thérapeutique, un groupe d'affections mentales hypokinétiques, où la quantité de mouvements est globalement diminuée ; de même un groupe d'affections hyperkinétiques. La nosographie classique est diversement partagée entre ces deux catégories ; si les accès maniaques sont pratiquement tous "hyperkinétiques", les états dépressifs sont souvent "hypo-kinétiques" ; les syndromes schizophréniques se répartissent dans les deux groupes. Faisant donc abstraction de tout autre caractère, nous avons réparti nos malades en ces deux catégories ; bien entendu, tous ne présentent pas des modifications de la motilité ; ils sont tout au moins en minorité relative (175 cas). Ce mode de division paraîtra simpliste ; il est toutefois permis de comparer la composante neurologique objective des traitements neuroplégiques avec la composante analogue (motilité) des psychoses traités. Aussi, pensions nous établir ces relations, soupçonnées par Haase, entre la motilité et la "normalisation" des "impulsions" par exemple.

Le groupe des affections mentales hypokinétiques, comprenant 145 malades, groupe 45 échecs, dont 31 sans signes neurologiques. Parmi ces 31 malades, un grand nombre n'ont reçu manifestement qu'une trop faible quantité de drogue. 7 échecs thérapeutiques ont toutefois présenté quelques signes neurologiques simples (tremblement, hypotonie simple). 24 malades ont été améliorés, à des degrés divers, sans présenter de signes neurologiques. 82 malades ont été améliorés, à des degrés divers, au prix de signes neurologiques. Parmi ceux-ci le tremblement (75 cas sur 82), l'hypertonie (54 cas sur 82) résultant souvent de mouvements anormaux sont les plus fréquents. Par contre les signes goupés sous le nom de "syndrome hypokinétique" n'ont pratiquement pas été observés (1 cas seulement) ; les signes neurologiques à dominante hyperkinétique ont été vus dans 66 cas, dans les modalités que nous avons ci-dessus définies.

Le groupe des affections hyperkinétiques comprend 181 malades. Il groupe 68 échecs thérapeutiques, dont 20 cas avec tremblements ou hypertonie, ou hypokinésie d'intensité diverse. 29 malades ont été améliorés à des degrés divers sans signes neurologiques. 84 malades ont été améliorés à des degrés divers au prix de signes neurologiques. On retrouve là encore la forte proportion de tremblements (80 malades), d'hypertonie (68 malades), ce dernier signe étant le plus souvent "simple", ne résultant pas de la fixation d'un mouvement anormal. 27 malades ont présenté des signes d'hyperkinésie peu marqués, quoique présents, pour 21 d'entre eux (par exemple, il n'a pas été observé d'akathisie, de

tasikinésie) et, pour la plupart, l'amélioration psychique n'a été que légère. Mais 56 malades ont présenté une diminution anormale de la quantité de mouvements, et sont rangés dans les diverses rubriques composant le syndrome hypokinétique.

Ces chiffres montrent une relation nouvelle, autre aspect de la notion de concordance : la composante hyperkinétique du syndrome neurologique est plus fréquente, de façon statistiquement significative dans le groupe des affections hypokinétiques, et inversement. Bien entendu, il s'agit chaque fois de modifications anormales. Commenter plus avant cette notion serait aller vers l'interprétation psychiatrique du syndrome neurologique ; cet aspect sort du cadre de ce travail et sera seulement évoqué. Il faut toutefois retenir cette valeur de moyen terme que prend le mouvement entre la drogue et l'état mental.

Le problème de l'utilité thérapeutique revient donc à la constatation, puis à l'explication de cette relation motilité - amélioration psychique. Il nous apparaît probable que la survenue de modifications motrices est le témoin d'une action psychique, lorsque cette modification conduit à l'inverse du tableau kinétique accompagnant la psychose, le surcorrigeant en quelque sorte. Mais cette constatation est probablement trop grossière et paraît devoir être analysée dans l'avenir. Rien par contre ne vient prouver que les manifestations neurologiques soient à rechercher et qu'elles-mêmes conditionnent l'amélioration : l'emploi des correcteurs ne semble pas introduire un élément défavorable dans la thérapeutique. Nous considérons donc le syndrome neurologique comme un témoin d'une action unique, globale modifiant l'individu dans son psychisme et son expression neurologique ; il semble d'un processus unique, central, donne deux ordres d'effets, mental et neurologique ; le niveau de production de ce dernier est probablement inférieur (ce terme jacksonien employé sans prétention physiologique), et il peut être atteint par les correcteurs sans modification appréciable du processus mental "supérieur". Nous tombons là dans les hypothèses, et il est temps de nous arrêter ; nous pouvons cependant conclure que l'administration de correcteurs peut se faire sans inconvénients, à condition, répétons-le, que le malade, et non pas le médecin, juge les signes neurologiques gênants. Ce sera bien entendu le cas du tremblement et des signes neurovégétatifs, dont l'utilité thérapeutique n'a jamais été discutée comme celle des signes kinétiques.

VI - ELEMENTS D'INTERPRETATION

Données de l'expérimentation animale.

Données cliniques.

Données neurophysiologiques et biochimiques.

Données psychiatriques.

A - DONNEES DE L'EXPERIMENTATION ANIMALE

Les études expérimentales faites chez l'animal par Mme. Courvoisier montrent que chez le rat une faible dose de chlorpromazine (2,5 à 5 mg. par kilog, de poids per os) "engendre rapidement une action sédative caractérisée par le calme et l'indifférence aux stimuli". Aux doses de 10 à 20 mg./Kg. apparaît "une action dépressive qui se traduit par un ralentissement de la locomotion spontanée et une tendance à l'hypotonie générale". Il faut atteindre la dose de 100 mg./kg en injection sous cutanée pour "que tous les rats perdent la commande volontaire de leurs mouvements et subissent celle de l'expérimentateur...cependant, pour obtenir cet état cataleptique, on engendre un état de dépression qui se traduit en particulier par une dépression du tonus postural". L'élément neurologique apparent est donc l'hypokinésie avec hypotonie. Les dérivés pipérazinés, comme la perphénazine et la thiopropérazine donnent avec 1 mg./kg. sous cutané un aspect de catatonie avec rigidité, akinésie, conservation des attitudes imposées, avec une sorte de disparition de la fatigue, syndrome que nous avions noté dans les descriptions cliniques : "l'animal peut rester ainsi figé plus de 30 minutes dans une position imposée qui normalement représenterait un effort considérable". La prochlorpémazine provoque "un état cataleptique accompagné d'un effet dépresseur, intermédiaire entre l'hyperkinésie dûe au 7843 (thiopropérazine) et l'hypotonie dûe à la chlorpromazine. Dès la dose de 10 mg./kg. s.c., on voit s'installer une certaine akinésie hypertonique". Chez le chien et le lapin les dérivés pipérazinés engendrent un état cataleptique typique avec hypertonie pour la thiopropérazine et hypotonie pour la proclorpémazine. Un tremblement "assez analogue au tremblement parkinsonien" peut apparaître chez le chien ; c'est un tremblement de repos, sans relation avec la dose. Chez le singe, Cole et Glees (cités par Mme. Courvoisier) retrouvent "une attitude foetale et des tremblements parkinsoniens" ainsi que la persévération des attitudes imposées, ceci après administration de réserpine ; un tableau analogue est engendré par la proclorpémazine, avec dissociation possible, suivant les doses de l'effet sédatif et de l'effet cataleptique. La chlorpromazine à doses relativement élevées (50 mg./kg. s.c.) peut induire l'état cataleptique, ce même ce produit en association avec la thiopropérazine. Des accidents de type dyskinéto-hypertonique sont observés, avec expression de type hystériforme (stéréotypies avec négativisme, dyskinésie de la langue ; fixité cataleptique en opistothonos avec projection de la langue et mouvements des mâchoires).

Pour Baruk, la chlorpromazine a produit chez divers animaux, le singe en particulier, un tableau avec "engourdissement, catalepsie, catatonie", ce dernier symptôme avec des doses de 5 à 15 mg./kg. Baruk retrouve chez le singe les aspects catatoniques

qu'il avait décrits avec de Jong à la suite d'expériences à la bulbocapnine ; ces aspects peuvent être hystériformes (attitudes de crucifixion) ; des catatonies bulbo-capniques avaient aussi cette apparence, et avaient été rapprochées de certaines attitudes hystériques décrites par Bourneville.

La sensibilité plus grande des animaux à cortex développé, en regard par exemple des vertébrés inférieurs, conduit Baruk à invoquer dans la genèse de la catalepsie et de la catatonie, l'influence corticale.

B - DONNEES CLINIQUES

1/ Analogie avec la maladie post encéphalitique.

L'étude de rapports éventuels avec quelques tableaux pathologiques déjà connus peut faire, semble-t-il, avancer la connaissance du déterminisme des signes neurologiques. Mais cette conception implique d'abord celle de ramener les mêmes effets aux mêmes causes, et ensuite de bien connaître la pathogénie des termes de comparaison ; mis à part le cas de la maladie post-encéphalitique, nous verrons que ce sont plutôt les signes neurologiques qui peuvent apporter des éléments d'interprétation, dans l'étude de la catatonie et dans celle de l'hystérie par exemple. A l'avance, nous pouvons donc annoncer bien des incertitudes.

Nous ne rappellerons pas les travaux assimilant le syndrome neurologique des neuroleptiques avec le tableau parkinsonien post-encéphalitique ; c'est l'idée des premiers auteurs, bien qu'une certaine réticence, pas toujours suivie d'explications ait fait employer le terme de "pseudo-parkinsonien" ou de "parkinsonoïde". En réalité la plupart des auteurs ont été frappés par la fréquence relative des dyskinésies, par les caractères du tremblement, par des manifestations originales, apparentées aux syndromes parkinsoniens vrais mais cliniquement différentes ; enfin le caractère passager, réversible de ces signes évoquait plus une perturbation fonctionnelle que l'atteinte anatomique observée chez les post-encéphalitiques.

De toute façon, tous sont d'accord pour admettre une relation plus étroite avec le syndrome parkinsonien post-encéphalitique qu'avec les autres formes cliniques ; c'est à ce propos que les travaux de Lhermitte, de Marinesco, de P. Marie et Lévy sont souvent cités, puisqu'ils observaient il y a plus de 30 ans les mêmes manifestations déconcertantes que nous voyons aujourd'hui. La fréquence relative des tableaux akinéto-hypertonique est importante, et cette forme est à la base de l'analogie. De même le grand nombre des "impatiences musculaires", des akathisies et des tasikinésies, signes fréquents dans la maladie post-

encéphalitique ou la maladie de Parkinson idiopathique.

Mais bien souvent existent des différences. Nous avons vu le caractère constant du tremblement par exemple, qui n'est pas généralement ce qu'on appelle un tremblement de repos. Cette simple différence d'aspect clinique nécessite attention bien qu'il soit difficile de l'expliquer au point de vue pathogénique, comme il est difficile du reste d'expliquer la pathogénie en général du tremblement ; les caractères de fréquence donnés par Delay et Zambianchi ne permettent pas de compléter la dissemblance de façon significative.

Nous avions également remarqué ce qu'écrit récemment Sigwald à propos des dyskinésies : "Les dyskinésies bucco-linguales s'observent dans les syndromes post-encéphalitiques, mais le déroulement est très différent de ce que l'on observe dans les accidents des cures neuroleptiques. En effet, dans les syndromes post-encéphalitiques, accompagnés ou non de syndrome parkinsonien, la dyskinésie intéresse surtout la langue et plus secondairement les lèvres ; il s'agit de mouvements lents, stéréotypés, toujours identiques à eux-mêmes, dont le déroulement est très différent des accès variables, rapides, accompagnés d'une symptomatologie d'accompagnement très riche, que l'on observe dans les cures neuroleptiques". Enfin, certaines parakinésies, avec balancement d'avant en arrière, par exemple, où les mouvements complexes des membres supérieurs, des mains et de la tête, tels que nous les avons décrits en détail apparaissent différents des signes post-encéphalitiques.

Les fréquences relatives des divers signes dans l'ensemble du syndrome neurologique neuroleptique, ne correspond pas à celles du syndrome post-encéphalitique. Depuis les dérivés pipérazinés par exemple, les dyskinésies et les parakinésies semblent avoir encore augmenté leur fréquence, et sur 100 malades par exemple, recevant des neuroplégiques et présentant des signes, une proportion bien plus grande présente ces dyskinésies, ces parakinésies que dans une série équivalente de post-encéphalitiques. L'apparition de signes neurovégétatifs et sensitifs assez originaux, l'existence de crises comitiales ou tout au moins de leur production électroencéphalographique, la fréquence des myoclonies enfin complètent la différence.

Mais cette dernière, répétons-le, réside aussi dans la reversibilité, avec les conséquences physiologiques que ce fait impliquera éventuellement.

2/ Rapports avec la catatonie.

Pour Baruk l'emploi du terme "catatonie" pour désigner un état de catalepsie avec négativisme apparaissant chez l'animal à la suite de l'administration de chlorpromazine ne peut être

discuté ; le test de la "catatonie expérimentale" est repris par Mme. Courvoisier et nous avons vu les caractéristiques des études faites dans ce sens par ces auteurs.

Delay signale quelques observations de symptômes catatoniques à la suite de traitements neuroleptiques, mais il convient de bien situer ces malades, et d'en éliminer les chizophrènes. Si l'on entend par catatonie l'ensemble rigidité hypertonique, akinésie avec attitudes de préférence en fexion, persévération des attitudes créées par l'observateur, il est bien certain que de nombreux malades montrent cet aspect : sur 275, nous avons pu en retrouver étant justement la persévération des attitudes provoquées. Ces dix cas ne concernent pas des schizophrènes et sont dus à la proclorpémazine (7 cas) à la thiopropérazine (2 cas) à la chlorpromazine (1 cas, mais ce dernier est le moins net de tous). Signalons que 3 malades présentant originellement un tableau catatonique ont vu ce dernier disparaître pour laisser place à un syndrome d'allure hyperkinétique ; pour 16 malades présentant dans leurs antécédents anciens des crises catatoniques, le traitement n'a pas reproduit ces crises. Le fait avait déjà été signalé par Broussolle et Dubor en 1956, à propos de la proclorpémazine.

L'appartenance à la catatonie n'est qu'une question d'appréciation clinique. Pourquoi ne pas admettre une parenté descriptive certaine, avec Baruk ? Selon Kleist, troubles parkinsoniens et troubles catatoniques ne seraient que deux degrés, deux formes cliniques d'un seul et même trouble (bien que l'absence de catatonie dans les cas post-encéphalitiques soit de règle, et que Steck ait décrit des "déblocages" schizophréniques dans les suites de l'encéphalite épidémique). Il nous semble que dans ce domaine toutes opinions sont permises ; là encore le seul lien sera l'identité des processus physiologiques qui restent, dans l'un et l'autre cas d'ailleurs, à découvrir.

3/ Rapports avec l'hystérie.

Nous avons vu chemin faisant l'aspect "hystériforme" de certaines manifestations ; Broussolle et Dubor, en 1956, parlent d'un effet "hystérisant" de la proclorpémazine. Les "mouvements involontaires", "difficiles à classer" apparaissent chez certains malades, dont l'un présentait dans ses antécédents des crises hystériques ; ces auteurs signalaient la possibilité de faire cesser momentanément l'accès par injonction forte, élément retrouvé par Lafon, Lambert, de Gennes et Bricaire, Géraud et Gayral, Delay. Delay compare même ce tableau à celui décrit en 1925 par Marinesco et pour lequel fut proposé le nom d'"hystérie organique", dans les séquelles de l'encéphalite épidémique ; déjà à cette époque Marinesco invoque le terrain "hystérique" avec notion de crises antérieures, ou tout au moins des éléments névro-

pathiques. Ainsi l'opinion ancienne rattachant la maladie de Parkinson aux névroses se trouve curieusement remise en question.

La survenue de manifestations de type hystéroïde ou encore d'éléments rappelant certains tics, ne doit pas surprendre si l'on admet une parenté, encore à expliquer, entre les modalités d'expression et le système extrapyramidal. Nous avons vu le rôle de l'expression motrice et les modifications qu'elle subit dans l'évolution favorable des psychoses hypo - ou hyperkinétiques; nous connaissons le rôle de l'expression motrice dans la vie de relation et ses troubles dans l'apparition des psychoses mettant en jeu tout ou partie de cette vie de relation ; nous savons enfin quelle corrélation clinique existe entre les troubles moteurs, les troubles mentaux et les signes neurologiques de la maladie de Parkinson ; la notion d'expression mimique extrapyramidale soit s'envisager dans toutes ses conséquences : si l'on augmente la kinésie globale et l'expression motrice d'un individu antérieurement névropathe et de "terrain" approprié, pourquoi n'adopterait-il pas une attitude hystéroïde (j'entends "adopter" au sens large, sans préjuger de la conscience du sujet) considérée comme une forme d'expression ?

On aurait tort d'assimiler entièrement les syndromes "hystéroïdes" à l'hystérie. Certes les aspects cliniques sont favorables et la persuasion peut elle faire cesser temporairement ces tableaux. Mais, comme le remarque Sigwald, "si l'invigoration et la persuasion peuvent suspendre la crise, elle n'amènent pratiquement jamais la guérison immédiate et totale, contrairement à ce qu'on pourrait observer dans un accès hystérique". Le terme d'"hystérie organique" revient bien entendu à la pensée. Concluons avec Sigwald en espèrant "qu'à la faveur de tels incidents le problème de l'hystérie pourra-t-il être repensé et son mécanisme pathogénique pourra-t-il être expliqué un jour".

4/ Correction de dyskinésies.

Si les dérivés phénothiaziniques sont capables de provoquer un ensemble de signes neurologiques évoquant certains syndromes extra-pyramidaux, ils peuvent être susceptibles d'en réduire d'autres, d'origine post-encéphalitique par exemple. Déjà Sigwald en 1955 rappelait qie la chlorpromazine pouvait faire diminuer l'intensité des signes parkinsoniens existant avant le traitement. Walther-Buel, Cossa rapportent dans un autre domicile des améliorations de chorées de Huntington. Sigwald rapporte enfin récemment "un résultat spectaculaire dans le traitement par la proclorpémazine de manifestations dyskinéto-hypertonique de la face et de la bouche, très comparables à une crise stémétilienne, survenues spontanément chez une femme après émotion en dehors de toute atteinte organique". Il s'agit là de dyskinésies non plus créées par les dérivés phénothiaziniques mais dissipées par eux ; nous avons pu observer quelques cas de cette action particulière.

Enfin ces produits peuvent faire disparaître momentanément des signes pyramidaux (Basmadjian et Lehozsky, Sigwald). Il semble donc que là encore on puisse conclure à une amphotonie, en apparence paradoxale et pour l'explication de laquelle il faudra sans doute faire intervenir l'état antérieur "instantané" des structures nerveuses, notion analogue à celle que nous avons mise en évidence à propos de l'étant antérieur psychique.

C - DONNEES NEUROPHYSIOLOGIQUES ET BIOCHIMIQUES

Les cliniciens donnent souvent, et un peu à la légère, des interprétations personnelles où intervient la substance réticulée du tronc cérébral, nouvelle venue dont on ne connaît d'ailleurs qu'imparfaitement les propriétés et surtout le mode d'intégration dans l'ensemble des structures nerveuses. Par contre le travail de Hiebel, Bonvallet et Dell (1954) précise quelques points de façon indiscutable ; mais à notre connaissance il n'a pas été continué à propos d'autres dérivés et à propos de la chlorpromazine elle-même de façon à pouvoir expliquer le déterminisme des signes neurologiques.

Hiebel, Bonvallet et Dell montrent que, sous chlorpromazine, l'excitation de la substance réticulée activatrice ne donne qu'une action diminuée sur le cortex : la chlorpromazine combat l'action désynchronisante. Les stimuli sensitifs et sensoriels sont moins intégrés ; la chlorpormazine a un effet anti-adrénalinique. L'effet cortical inhibiteur se produit par la disparition des rythmes rapides électroencéphalographiques, par la réduction des signes de réaction d'éveil. Lehmann aboutit aux mêmes conclusions concernant l'inhibition réticulaire, se référant par ailleurs aux travaux cités de Hiebel, et à ceux de Longo, Vonberger et Bovet. Il signale en outre la possibilité d'une action épileptogène ; les stimuli sensoriels désynchronisants sont moins intégrés ; ils sont habituellement capables d'éviter les phénomènes convulsifs ; leur élimination physiologique peut laisser place à ces derniers. Lehmann signale encore qu'une lésion expérimentale dans l'hypothalamus caudal introduit un syndrome "ressemblant à celui produit par la chlorpormazine". Il parle d'une véritable "mésencéphalotomie" à propos de la chlorpromazine.

L'expérimentation parallèle sur la réserpine conduit Terzian à invoquer un effet inhibiteur correspondant à une action excitatrice sur le système réticulé thalamique dont l'activité de freination descendante donne une akinésie. La conclusion n'est cependant pas nette puisqu'il y a alternance d'effets activateurs et d'effets inhibiteurs. Rinaldi et Himwich admettent une action excitatrice de la réserpine sur la réticulée ascendante, alors que la chlorpromazine a un effet dépresseur.

En réalité, si une action de type dépression, s'exerçant sur la réticulée ascendante, induit une baisse de la vigilance, l'akinésie peut apparaître, mais où se place l'action entraînant l'hypertonie ? et surtout la fréquence du tableau parkinsonien akinéto - hypertonique ?. Les explications mettant en jeu l'alternance des effets activateurs et inhibiteurs, soit spontanée, soit par différence de doses administrées ne permettent pas une solution satisfaisante.

La substance réticulée ne semble pas être uniquement en cause ; l'analogie avec la maladie de Parkinson laisse prévoir, surtout dans le cas du tableau akinéto-hypertonique, une action sur le locus niger, le pallidum et la partie corticale correspondante. L'intervention du cortex est soulignée par Lehmann qui admet deux actions successives : une sous-corticale résumant l'ensemble des actions décrites ci-dessus, et une action corticale responsable de l'hypertonie. Il est probable que toutes ces théories sont encore trop "localisantes" et que les dérivés phénothiaziniques agissent plus vraisemblablement sur un "moment" d'une structure donnée que sur des "lieux" anatomiques.

D'autres arguments sont donnés par Granit pour expliquer l'hypertonie : la stimulation des fibres gamma accroitraît les messages venus des éléments musculaires de la sensibilité, d'où augmentation d'intensité du réflexe myotatique ; cette stimulation pourrait intervenir sous l'effet des drogues considérées par l'intermédiaire de certaines régions réticulaires.

Signalons enfin que "Monnier a montré ... que des excitations limitées de la réticulée peuvent provoquer, entre autres, des déviations ipsi - et contraversives de la tête et du cou, des déviations dans le plan sigittal, horizontal ou frontal, avec réaction rotatoire ou en torsion, des déviations de la commissure buccale. La stimulation du noyau amygdalien peut provoquer des manifestations de lapage, de mastication, parfois de clonie des mâchoires. Les accès oculogyres correspondent à une perturbation supranucléaire de la fonction oculo-motrice et de la régulation strio-oculo-motrice" (Sigwald).

Les études purement électroencéphalographiques montrent des effets inhibiteurs : disparition des rythmes rapides, apparition de rythmes lents et "spindles", réponses qu'on peut considérer comme témoins d'une dépression réticulaire avec diminution de la réponse aux stimuli sensoriels (Terzian, Freyhan, Miletto), Répétons que cette inhibition des effets désynchronisants de stimuli sensoriels explique pour Lehmann, Sigwald, la "facilitation", la "stimulation" de l'épilepsie.

C'est à ces quelques éléments que semble se borner l'étude neurophysiologique. Comme on le voit, l'incertitude est aussi vaste que le champ des hypothèses. Seule l'hypokinésie trouve un commencement d'explication ; mais l'hypertonie reste à dis-

cuter (probablement en continuant les recherches dans le système "classique" extrapyramidal) ; l'hyperkinésie d'origine réticulaire n'a pas été étudiée ; les signes végétatifs sont donnés comme "hypothalamiques" pour la plupart - mais leur origine est mal expliquée.

Les travaux biochimiques sont encore plus rares. Des recherches ont porté sur les diminutions de la calcémie (0,045 mg./litre avec signe de Chvosteck, signalé par Borel), sur la répartition du potassium intra - ou extracellulaire (Coirault). Coirault insiste sur l'action périphérique, cellulaire de la chlorpromazine, se traduisant par une correction de "la dépolarisation membranaire et d'un déficit potassique cellulaire". Mais ces actions ne s'observeraient qu'au cours des "syndromes d'expression graves qui s'accompagnent de catabolisme désordonné". Peruzzo et Forni observent un effet dépresseur sur le métabolisme cellulaire de coupes cérébrales mises en présence de chlorpromazine. Grenell remarque chez le rat que l'administration de chlorpromazine donne une élévation de la quantité d'adénosine - triphosphate cérébral ; Tatlow montre que la chlorpromazine supprime l'inhibition acétylcholinique au niveau du cortex du chat. Dell, Bonvallet et Hugelin admettent un effet anti-adrénalinien de la chlorpromazine sur les mécanismes adrénergiques réticulaires.

Le rôle de la sérotonine a pu être invoqué ; il semble toutefois que la réserpine surtout soit un antagoniste de la sérotonine, (Brodie, Pletscher et Shore, Maupin) plus que les dérivés phénothiaziniques. Une étude récente de Maupin mentionne que "la chlorpromazine... peut combattre partiellement les méfaits vasculaires et viscéraux de la sérotonine en excès... A la différence de la chlorpromazine, à la fois puissant antihistaminique et antisérotonine, la proclorpémazine et la lévopromazine sont moins actives à l'égard de la sérotonine dans le test de l'utérus [illegible] de la Ratte". Il resterait encore à savoir si le rôle de la sérotonine dans la genèse du syndrome neurologique est déterminant, et si le mécanisme vasculaire y joue un rôle important.

Signalons enfin les recherches de Azima et Richmann sur les modifications du métabolisme du cuivre pendant les traitements à la chlorpromazine, recherches confirmées par les dosages de Pougetoux. L'existence d'un syndrome parkinsonien professionnel cuivrique introduit une analogie qu'il serait intéressant d'étudier.

D - DONNEES PSYCHIATRIQUES

Ce titre ouvrirait un chapitre d'une ampleur telle qu'il dépasserait le cadre de ce travail. Les conceptions sur le rôle des dérivés de la phénothiazine en thérapeutique psychiatrique sont d'une variabilité assez étonnante et bien peu font la syn-

thèse les quelques éléments de physiologie que nous possédons et des innombrables travaux d'observation psychiatrique. Il semble pourtant qu'une telle synthèse soit maintenant utile, et que quelques éléments de base en soient fournis par l'étude du syndrome neurologique.

Nous donnerons simplement quelques idées personnelles sur cette question.

- La survenue de signes neurologiques chez un malade traité a très souvent pour résultat de modifier son aspect, voire son comportement élémentaire (station debout ou couchée, démarche, mouvements d'accompagnement). Cette modification doit être interprétée comme un changement dans l'expression que donne de lui-même le malade au monde extérieur.

- Ce changement d'expression, atteignant un état antérieur pathologique, introduit parfois un retour à la normale dans ce domaine ; c'est déjà un élément de "guérison", le plus souvent contemporain d'éléments psychiques du même genre. Parfois, il y a surcorrection ; c'est alors que nous parfois d'incident neurologique, pour décrire par exemple l'apparition d'une hyperkinésie chez un hypokinétique. En réalité, la modification d'expression dépasse son but, comme s'il fallait exagérer momentanément pour entraîner une adhésion définitive. Il arrive par exemple, que, dans les longues cures, l'apparition d'une surcorrection expressive précède l'amélioration psychique et s'atténue au moment où cette dernière s'affermit.

- Il est difficile de savoir si les modifications expressives induisent à elles seules l'amélioration psychique, ou en sont simplement le témoin, ou encore la conséquence. Nous pensons toutefois que les symptômes neurologiques s'intègrent dans l'ensemble des modifications heureuses des fonctions de relations introduites par les médicaments. On ne peut dire que ces modifications purement neurologiques sont absolument nécessaires ; mais elles sont au moins un témoin d'action bénéfique.

- Il peut arriver, pour des raisons particulières de terrain, ou pour des aspects particuliers psychotiques, que dans l'action globale du médicament seul l'aspect neurologique soit réalisable, n'entraînant pas ou ne se juxtaposant pas à une action psychique décelable. Inversement la composante psychique peut être seule modifiée, la "susceptibilité neurologique" du sujet étant trop faible. Répétons qu'il s'agit probablement là de différences antérieures à l'éclosion de la psychose ; l'aspect hystéroïde des incidents hyperkinétiques par exemple s'observe plus volontiers chez les prédisposés. Tout se passe comme si un certain nombre de sujets intégraient la drogue en modifiant uniquement leur psychisme, d'autres en modifiant uniquement leur comportement neurologique, d'autres enfin en modifiant les deux. On pourrait presque, d'ailleurs, remplacer dans cette phrase "la drogue" par "le choc émotionnel" ou encore "la psychothérapie".

- Ces considérations valent surtout pour les modifications kinétiques, mais aussi pour l'hypertonie, dont nous connaissons les rapports avec la catatonie et les attitudes de refus. Quelle est la signification de la catatonie, du point de vue psychologique ? Quelles que soient les écoles d'où viennent les réponses, les notions de repli, de défense, de refus, de négation sont la plupart du temps invoqués. Ainsi peut-on donner à l'hypertonie une valeur d'expression analogue à celle de la catatonie. En apparence, le tremblement et les troubles neuro-végétatifs échappent à cette correspondance psychiatrique ; mais immédiatement viennent à l'idée les modifications émotionnelles du pouls, de la tension artérielle, l'apparition d'un tremblement, etc... Là encore la correspondance est possible (par des mécanismes hormonaux souvent bien connus d'ailleurs). On pourrait trouver, dans l'étude de la sémiologie objective des maladies mentales, la plupart des aspects composant le syndrome neurologique des neuroleptiques. Les troubles de ce genre sont classiquement décrits en nosographie ; il sont, plus récemment, interprétés par les psychiatres et les analystes ; pourquoi ne pas leur donner valeur d'expression dans leur apparition au cours de la thérapeutique ?

- L'importance de cette valeur d'expression est telle qu'on peut s'étonner à juste titre que les approches phénoménologiques de la thérapeutique psychiatrique n'en aient jusqu'à présent que peu tenu compte, considérant le syndrome neurologique comme une série "d'accidents", troublant profondément le malade, le rendant "abruti" (sic, dans de nombreuses publications), "diminué", "passif", "bizarre", et il est bien sûr plus facile de condamner l'emploi des neuroleptiques à ce propos plutôt que d'analyser, au sens psychologique du terme, leur composante neurologique.

Nous avons tenté d'apporter quelques arguments en faveur de ces considérations, en particulier dans l'étude des corrélations entre les aspects du syndrome neurologique et la psychose sur laquelle ils interviennent. Répétons que ces arguments restent élémentaires, et comme il est coutume de le faire en conclusion, déclarons nécessaires les travaux ultérieurs pour confirmer toutes ces données.

VII - T H E R A P E U T I Q U E

Nous rappellerons toutes les réserves faites au cours de ce travail sur l'opportunité d'un traitement des troubles de longue évolution. Soit que le syndrome neurologique ait été considéré comme un accident, soit que les troubles soient spécialement gênants (troubles aigus) la thérapeutique a cependant été très souvent instituée et systématisée.

Dans le cas des accidents aigus (thiopropérazine, proclorpémazine) l'injection intraveineuse d'un barbiturique a été préconisée par Manceaux et von Ditfurth dans le traitement des crises oculogyres. Le phénobarbital associé à l'atropine est préconisé par Priori et Schettini. Kulenkampf et Tarnow emploient la caféine. Freyhan souligne le rôle de la procyclidine.

L'administration d'un autre dérivé de la phénothiazine, la prométhiazine, a été employée. Nous avons eu de bons résultats avec la diéthazine par voie intraveineuse.

Récemment Maurel, Perrin et coll. signalent le rôle bénéfique de la trihexyphénydyle à titre préventif : chez 104 sujets l'association de la trihexyphénydyle à la thiopropérazine a fait tomber à moins de 4 % la fréquence des crises excitomotrices.

Les troubles chroniques sont justiciables des antiparkinsoniens classiques et là encore la trihexyphénydyle semble indiquée plus particulièrement, bien que son action soit partielle, prédominant sur la rigidité mais atteignant moins bien le tremblement. L'heptaminol (Le Guillant) le chlorhydrate de pyridoxine à doses fortes (Sigwald), la vitaminothérapie du groupe B (Berthier, Neveu), la kémadrine (Collier), l'orphénadrine ont également été préconisés.

Nous signalerons enfin le rôle bénéfique de dérivés phénothiaziniques sur les troubles neurologiques induits par d'autres dérivés. "Des corps voisins des drogues responsables sont susceptibles d'améliorer ou de faire disparaître les conséquences neurologiques qu'elles ont pu entraîner" (Sigwald). Signalons en particulier les rôles favorables de la diéthazine, de la prométhazine, de l'alimémazine, de l'isothiazine. Rappelons le cas assez extraordinaire de cette malade présentant d'importantes manifestations parakinétiques dûes à la proclorpémazine, chez laquelle ces troubles persistaient inchangés longtemps après la fin du traitement ; ils disparurent rapidement après reprise de la proclorpémazine, c'est à dire qu'ils guérirent avec le médicament qui les avait provoqués.

VIII - C O N C L U S I O N S

C O N C L U S I O N S

Nous avons examiné 508 malades mentaux hospitalisés dans deux services de l'Hôpital Psychiatrique du Vinatier et recevant une thérapeutique aux dérivés de la phénothiazine. Nous avons recherché chez eux les manifestations neurologiques provoquées par ces médicaments. Sur le total de 508 cas, nous avons pu observer 275 cas de syndrome neurologique.

Ces manifestations neurologiques ont été classées de façon sémiologique. Ce sont surtout les modifications kinétiques qui ont retenu notre attention dans la construction d'une classification ; ces modifications existent en effet dans la majorité des observations.

Le syndrome hyperkinétique comprend des cas d'augmentation de la motilité dans le domaine des activités normales, des parakinésies, des dyskinésies, la fixation de mouvements anormaux par hypertonie. Dans ce groupe ont également été classées les myoclonies. 118 malades sur 275 sont à ranger dans cette catégorie.

Le syndrome hypokinétique, de description moins complexe, groupe 84 malades sur 275.

Les modifications isolées du tonus sont rares mais les hypo - et les hypertonies associées atteignent 138 malades. Le tremblement est un signe très fréquent, visible dans 234 cas. Ces troubles sensitifs, ainsi que des troubles neuro-végétatifs (hypo - ou hypertension, accélération ou ralentissement du pouls, salivation abondante ou sensation de bouche sèche, sueurs, troubles vaso-moteurs). Quelques chiffres sont fournis concernant l'apparition de galactorrhées. Enfin sont analysés les rapports avec l'épilepsie, le système nerveux pyramidal et divers autres domaines.

Puis sont examinées les variations de fréquence du syndrome neurologique avec le sexe, l'âge, le terrain, la nature du dérivé employé.

L'étude statistique porte ensuite sur les modalités d'évolution du syndrome, avec analyse de divers facteurs ; la réversibilité est de règle, puisque 8 cas seulement de persistance ont été observés parmi nos 275 cas.

L'influence de l'état antérieur est étudiée de façon plus développée : après un rappel des principales conceptions à ce sujet, il est fait état d'une étude statistique tendant à montrer la tonalité hyperkinétique du syndrome neurologique dans les psychoses hypokinétiques et inversement.

Il est ensuite fait état des relations du syndrome neurologique avec le syndrome parkinsonien post-encéphalitique, la catatonie, l'hystérie. Des considérations psychiatriques amènent à dégager quelques éléments sur la signification du syndrome et apportent une justification à l'importance donnée aux modifications kinétiques.

Quelques éléments thérapeutiques sont donnés.

Le Président de la Thèse :
Professeur DECHAUME

Vu et permis d'imprimer
Lyon, le 3 Mars 1960.

Vu, le Doyen :
H. HERMANN.

Le Recteur, Président
du Conseil de l'Université
André ALLIX.

IX - B I B L I O G R A P H I E G E N E R A L E

Bibliographie complémentaire concernant les galactorrhées.

B I B L I O G R A P H I E

Anglade L., Fraillon J., Maunoury P., Merceron M.-Action du 7044 RP dans les états d'excitation.
Congrès Méd. Alién. et Neurol. de France et des pays de langue française, Lyon, 1957, in Comptes Rendus, pp. 1037-1044, Masson, édit.

Arnold F.A.M. - Reconditioning of the Personality.
IInd International Congress of Psychiatry, Zurich, 1957, in "Psychopharmacology Frontier ",pp. 271-279, Little Brown & Co, édit., Boston.

Ayd F.J. - Physiologic and neurologic responses to Chlorpromazine : their clinical signifiance and their management.
Psych. Research. Reports Amer. Psych. Ass., 1956, 4 pp. 64-70.

Ayd F.J. - Prolonged use of Reserpine in schizophrenia.
IInd. International Congress of Psychiatry, Zurich, 1957, in "Psychopharmacology Frontiers" pp. 33-38, Brown, Little & Co., édit., Boston.

Azima H., Richman - Alteration of copper metabolism in Chlorpromazine treated cases.
Arch. of Neur. and Psych., 1956, vol. 75, N° 2, feb., p. 163.

Baruk H., Launay J., Berges J. - La catatonie expérimentale par la chlorpromazine à hautes doses chez les singes et dans la série animale.
Rev. Neurol., 1955, 92, n° 1, pp. 141-143.

Baruk H., Launay J., Berges J. - Physiologie psychiatrique expérimentale de la chlorpromazine chez les animaux et ses applications thérapeutiques chez l'homme.
Colloque International sur la Chlorpromazine, Paris, 1955, in l'Encéphale, 45, 4, pp. 958-963, 1956.

Baruk H. - La catatonie expérimentale par la chlorpromazine.
Colloque International sur la Chlorpromazine, Paris, 1955, in l'Encéphale, 45, 4, pp. 479-483, 1956.

Baruk H. - Sur une nouvelle forme de catatonie expérimentale, la catatonie par la réserpine.
Ann. Méd. Psych., t.II, n° 2, pp. 337 - 341, 1956.

Baruk H. - Action de la réserpine sur la motricité et catatonie expérimentale.
Revue Neurol., t. 95, n° I, p. 62, 1956.

Baruk H. - La catatonie expérimentale par la chlorpromazine. La posologie et la méthode d'administration la plus efficace en thérapeutique psychiatrique.
Colloque International sur la Chlorpromazine, Paris, 1955 in l'Encéphale, 45, 4, pp. 174 - 176, 1956.

Belloni G. - "Neuroplégiques et syndrome parkinsonien".
Arch. di Psicol. e Psich., 1956, 17, 2-3, p. 525.

Benoît P. - Manifestations nerveuses au cours du traitement par la proclorpérazine.
Rev. Praticien, 1958, 8, 10, pp.1113 - 1114.

Bente D., Itil T. - Zur Wirkung des Phenothiazinkörpers.
Arzt nei Mittelforschung, 1954, 4, N° 7, pp. 418-423.

Bente D., Itil T. - Veränderungen des Hirnstrombildes bei hochdosier ter Serpasilbehandluug u. bei medicamentos erzeigten parkinsonähnlichen Zustandsbildern.
Med. Klin., 50, p. 1296, 1955.

Bente D. - Zur Entwicklung der somatischen Behandlungsverfahren bei endogenen.
Psychosen. Therap. Ber., 28, p. 150, 1956.

Bente D., Itil T. - Clinico-electroencephalographic investigations.
IInd. International Congress of Psychiatry, in "Psychopharmacology Frontiers", pp. 319-323, Brown, Little and Co., édit., Boston.

Bergouignan, Blanc M., Loiseau P., des Thermes H., Staeffen J.- Myoclonies au cours d'un traitement par chlorpromazine. Etude pratique. Soc. de Médecine de Bordeaux, 29 Mai 1956.
Journal de Médecine de Bordeaux; 134, 4, pp. 465-467, 1957.

Bergouignan, Regnier - Aspect parkinsonien réversible au cours d'une cure de Largactil pour vomissements gravidiques.
Journal de Médecine de Bordeaux, 134, 7, 1957.

Bertrand P. - Accidents toxiques, d'origine médicamenteuse, chez la femme enceinte. (RP 6140).
Bull. Fed. Soc. Gyn. Obst., 1957, 9, 5, pp. 524-525.

Bird E.G., Goss J.D., Denber H.C.B. - Chlorpromazine in treatment of mental illness (750 patients).
Am. J. of Psych., 1955, III, 12, p. 930.

Bonafede V.I. - Chlorpromazine treatment of disturbed epileptic patients. A.M.A.
Arch. of Neur. and Psych., 77, 3, pp. 243-246, 1957.

Bonnet H., - Chlorpromazine et modifications de l'électro-encéphalogramme chez les malades mentaux.
Colloque International sur la Chlorpromazine, Paris, 1955, in l'Encéphale, 1956, 45, 4, pp. 558-576.

Bonnet H. - Action des neuroplégiques sur les crises et les troubles mentaux de certains épileptiques.
Ann. Méd. Psych., 1956, t. 2, n° 2, pp. 193-225.

Borel B., Coiffer, Dechosal F. - Essais thérapeutiques avec deux dérivés des phénothiazines, le 4632 RP (Mopazine) et le 6140 RP (Stémétil).
Ann. Méd. Psych., 1957, 115, 3, pp. 526-529.

De Boucaud P., Fournial P. - Etats parkinsoniens apparus au cours de traitements à la chlorpromazine.
Journal de Médecine de Bordeaux, 1954, 131, 9, pp. 881-886.

Brander E. - Ueber die Beeinflussung extrapyramidaler Motilitätsstörung mit neuroplegisch wirksammen Pharmaka (Reserpin, Chlorpromazin).
Monatsschr. Psych. u. Neurol., 132, 81, 1956.

Broatch C. - Le largactil dans le traitement de l'épilepsie essentielle rebelle.
Colloque International sur la Chlorpromazine, Paris, 1955, in l'Encéphale, 45, 4, pp. 921-923, 1956.

Broussolle P., Dubor P., - Premier bilan des effets cliniques d'un nouveau neuroleptique.
Congrès Méd. Alién. et Neur. de France et des pays de langue française, Bordeaux, 1956, in Comptes Rendus, Masson, édit.

Broussolle P., Mme Dubor - Tollerabilita del trattamento combinato clorpromazina-reserpina.
Nevrasse, 1955, Vol. 6, 1957.

Broussolle P., Achaintre A., Balvet P., Beaujard N., Berthier C. Lambert P., Maurel J., Perrin J., Requet A., Revol L.- La proclorpérazine en psychiatrie (240 cures).
Presse Médicale, 73, 1957, pp. 1628-1631.

Broussolle P., Rosier Y. - Evolution des symptômes neurologiques dus aux neuroleptiques (Bilan de 344 cures).
Ann. Méd. Psych., 1959, n° 1, pp. 1-12.

Broussolle P., Rosier Y., Jouvet M. - Accès confuso-onirique dû à la prochlorpérazine chez une cyclothymique. Considérations cliniques, électro-encéphalographiques et thérapeutiques.
Ann. Méd. Psych., 1959, n° 1, pp. 13-22.

Broussolle P., Rosier Y. - Nouveau bilan des signes neurologiques induits par les dérivés de la phénothiazine.
Communication aux Entretiens franco-allemands sur la thérapeutique psychiatrique, Lyon, 1959.
A paraître à Lyon.

Broussolle P. Rosier Y. - Action thérapeutique de l'acépromazine. Tolérance, effets secondaires.
Ann. Méd. Psych., 1959, 117, 1, pp. 869-881.

Bruyn G.V., Svesterberg - Apparition de troubles neurologiques après l'emploi du stémétil.
A paraître.

Buisine A. - Intoxication par le stémétil chez un enfant de 13 ans.
J. Sc. Méd. de Lille, 1958, 76, 3, pp. 123-127.

De Busscher J. - Impressions personnelles sur les effets de l'Atarax, de la Chlorpromazine, de la Réserpine et du AY 5406-I (Parasan) en thérapeutique psychiatrique. Colloque International sur la Chlorpromazine, Paris, 1955, in l'Encéphale, 1956, 45, 4, pp. 707-723.

Cahn - Complications during Reserpine treatment. Am. J. of Psych., 1955, t. 64, n° I, p. 112.

Cargnello D. - La thérapie par la réserpine dans la schizophrénie chronique. Colloque International sur la Chlorpromazine, Paris, 1955, in l'Encéphale, 1956, 45, 4, pp. 756 - 770.

Chambon Y. - Au sujet des accidents nerveux dus aux dérivés de la phénothiazine. Presse Médicale, 1958, 66, 21, p. 472.

Chatagnon P., Chanoit P. - Psychoplégie transitoire. Résultat clinique observé dans les états d'excitation psychomotrice à la suite de l'action d'un dérivé de la phénothiazine. Ann. Méd. Psych., 1953, t. I, n° 3, pp. 361-364.

Christian C.D., Paulson G. - Severe motility disturbance after small doses of proclorperazine. New Engl. Med. J., 1958, vol. 259, 17, pp. 828-830.

Claude M., Baruk H., Thévenard A. - Contribution à l'étude de la physiologie pathologique de la démence précoce catatonique. Rapports du syndrome catatonique et des syndromes parkinsoniens. Congrès des Méd. Alién. et Neurol., Blois, 1927.

Cohen I.M. - Undesirable effects and clinical toxicity of chlorpromazine. J. Clin. and Exper. Psychopath., Quart. Rev. Psych. and Neurol., 1956, 19, 2, pp. 153-163.

Coirault R. - Nouvelle conception thérapeutique en psychiatrie: le chimio-choc sans perte de conscience avec le 7843 RP. Ann. Méd. Psych., 1959, t. 117, n° 1, pp. 160-164.

Collier G., Defer P., Laborde P. - Etude clinique du syndrome d'allure extrapyramidale apparu au cours du traitement par le Largactil.
J. Méd. Bordeaux, 1956, 133, n° 3, pp. 255-263.

Collier G., Defer B. - Danger de l'association réserpine-électrochocs. Akathisie apparue au cours du traitement neuroleptique.
Ann. Méd. Psych., 1956, t. 2, n° 2, pp. 327-331.

Conrad K., Damanowski K. - Ueber Extrapyramidale Anfallszustände bei Behandlung mit Phenothiazinen.
Wieser St. Fortschr. d. Neur. u. Psych., 1956, 24, 9, pp. 505-512.

Cossa P., Bougeant H., Lombard A. - L'emploi des neuroleptiques en psychiatrie.
Ann. Méd. Psych., 1953, t. I, n° 5.

Cossa P., Bougeant H., Postel J. - Quelques indications et quelques incidents d'utilisation de la chlorpromazine.
Colloque International sur la Chlorpromazine, Paris, 1955, in l'Encéphale, 1956, 45, 4, pp. 479-483.

Courvoisier S., Ducrot R. Julou L. - Nouveaux aspects expérimentaux de l'activité centrale des dérivés de la phénothiazine.
In "Psychotropic Drugs", Elsevier Publishing Co., Milan, 1957, pp. 373-391.

Courvoisier S., Ducrot R., Fournel R., Julou L. - Propriétés pharmacologiques générales de la diméthylsulfamido-3 (méthyl 4''pipérazinyl)-3'propyl-10 phénothiazine (7843 RP).
Congrès de Psychiatrie et de Neurologie de Langue Française, Strasbourg, 1958, in Comptes Rendus, pp. 758-764.

Creze J. - Accidents nerveux d'un nouvel anti-émétique.
Arch. Méd. d'Angers, 1957, 58, 3, pp. 157-158.

Dasgupta S.R., Werner G. - Inhibitory actions of chlorpromazine on motor activity.
Arch. Int. Pharmacodyn., 100, pp. 409-417, 1954.

David M., Benda P., Klein F. - Traitement de l'état de mal épileptique par la chlorpromazine.
Bull. et Mém. Soc. Méd. Hop. Paris, 63, 21-22-23, pp. 691-697, 1953.

David M., Benda P., Deligné P. - Chlorpromazine et état de mal épileptique.
Colloque International sur la Chlorpromazine, Paris, 1955, in l'Encéphale, 45, 4, pp. 430-435, 1956.

Delay J., Deniker P. - 38 cas de psychoses traitées par la cure prolongée et continue de 4560 RP.
50e Congrès Méd. Alién. et Neurol. de France et des pays de langue française, Luxembourg, 1952, in Comptes Rendus, pp. 497-502, Masson, édit.

Delay J., Deniker P., Tardieu Y., Lempérière M.T. - Premiers essais en thérapeutique psychiatrique de la réserpine, alcaloïde nouveau de la Rauwolfia serpentina.
52e Congrès Méd. Alién. et Neurol. de France et des pays de langue française, Liège, 1954, in Comptes Rendus, pp. 836-841, Masson, édit.

Delay J., Sadoun S., Ropert R., Guibert M. - A propos d'un cas de complications neurologiques du traitement par chlorpromazine ; considérations cliniques et pathogéniques.
Ann. Méd. Psych. 113, 5, pp. 897-899, 1955.

Delay J., Deniker P., Bourguignon A., Lempérière M.T. - Complications d'allure extrapyramidale au cours des traitements par la chlorpromazine et la réserpine. Etude clinique et électromyographique.
Colloque International sur la Chlorpromazine, Paris, 1955, in l'Encéphale, 45, 4, pp. 793-798, 1956.

Delay J., Deniker P., Tardieu Y., Lempérière M.T. - Médicaments et cures "neuroleptiques" en thérapeutique psychiatrique.Premiers essais de la réserpine, comparaison avec les effets de la chlorpromazine.
Presse Médicale, 63, n° 32, pp. 663-665, 1955.

Delay J., Deniker P., Wiart C. - Compléments à notre expérience de la réserpine.
Colloque International sur la Chlorpromazine, Paris, 1955, in l'Encéphale, 45, 4, pp. 742-748, 1956.

Delay J., Deniker P., Thuillier J. - Similitude des accidents nerveux de la proclorpémazine avec certains troubles post-encéphalitiques.
Ann. Méd. Psych. 115, 3, pp. 506-510, 1957.

Delay J., Deniker P., Fourment J., Green A., Ropert M. - Nouveaux types d'accidents nerveux dus à un médicament neuroleptique, la proclorpérazine.
Ann. Méd. Psych., n° 3,115, I, pp. 510-515, 1957.

Delay J.,- A propos de la communication de MM. Mahoudeau, Dubrisay et Corckett intitulée : "Syndrome pseudo-tétanique transitoire consécutif à l'absorption d'un dérivé de la phénothiazine".
Soc. Méd. Hop. Paris, 8-2-1957, in Presse Médicale, 65, 14, p. 301, 1957.

Delay J., Deniker P. - Caractéristiques psychophysiologiques des médicaments neuroleptiques. Symposium International sur les médicaments psychotropes, Milan, Mai 1957.

Delay J., Deniker P. - Le syndrome excito-moteur provoqué par les médicaments neuroleptiques.
Presse Médicale, 65, 79, pp. 1771-1774, 1957.

Delay J., Deniker P., Ropert M., Eurieult M., Barande R. - Symptômes neurologiques produits par un nouveau neuroleptique majeur, le 7843 RP.
56e Congrès Psych. et Neurol., Strasbourg, 1958, in Comptes Rendus, pp. 765-774, Masson, édit.

Delay J., Deniker P., Ropert M., Barande R., Eurieult M. - Effets psychiques de la nouvelle phénothiazine sulfamidée.
56e Congrès Pschy. et Neurol., Strasbourg, 1958, in Comptes Rendus, pp. 775-786, Masson, édit.

Delay J., Deniker P., Ropert M. - The place of neuroleptic chimiotherapy in treatment of schizophrenic states.
IInd. Internat. Congress of Psych., Zurich, 1957,in "Psycho-pharmacology Frontiers", pp. 105-115 ; Little, Brown & Co., Boston.

Delay J. - Introduction à l'étude des neuroleptiques.
J. Thérap., Paris, Oct. 1958, Doin, édit., pp. 181-191.

Delay J., Deniker P., Ropert M., Beek H., Barande R., Eurieult M. - Syndromes neurologiques expérimentaux et thérapeutique psychiatrique. Effets neuroleptiques d'un nouveau neuroleptique majeur, le 7843 RP.
Presse Médicale, 67, n° 4, pp. 123-126, 1959.

Delgado H. - Acerca de nuestra experiencia con la clorpromacina.
Colloque International sur la Chlorpromazine, Paris, 1955, in l'Encéphale, 45, 4, pp. 44-51, 1956.

Denber H.C.B., Bird E.G. - Chlorpromazine in the treatment of mental illness. Side effects and relapse states.
Am. J. Psych., 112, 6, p. 465, 1955.

Denber H.C.B. - Apraisal of drug reaction.
J. Amer. Med. Ass., 158, 7, pp. 586-587, 1955.

Denber H.C.B. - Side effects of phenothiazines.
IInd. Internat. Congress of Psych., Zurich, 1957, in "Psychopharmacology Frontiers", pp. 61-62, Little, Brown & Co., Boston.

Ders - Psychomotilität extrapyramidale syndrome und Wirkungsweisen neuroleptischer Therapien. Nervenarzt, 28, pp. 504-509, 1957.

Ders - Psychomotility and parkinsonism in treatment with neuroleptic drugs.
Arch. Neurol. Psych., Chicago, 78, pp. 465-472, 1957.

Deshaies G., Richardeau N., Dechosal F. - Chlorpromazine et réserpine en psychiatrie.
Ann. Méd. Psych., t. I, n° 3, pp. 417-476, 1957.

Ditfurth H.V. - Anwandungsmölicheiten des Megaphen im der psychiatrischen Klinik und Forschung.
Nervenarzt, 26, 2, pp. 54-59, 1955.

Ditfurth H.V. - Schauenfälle bei der Zwangskrankheit infolge Megapheinenwirkung (ein Betrag zur Frage der nosologischen Stellung der Zwangskrankheit.
Nervenarzt, 28, 4, pp. 177-179, 1957.

Donnadieu A., Florentin M., Florentin - Les accidents au cours du traitement des troubles mentaux par le Largactil. Ann. Méd. Psych. 2, 2, pp. 204-216, 1955.

Doussinet P., d'Alteroche B., Soucachet P. - Douze observations d'accidents comitiaux avec localisations électriques temporales survenus chez des malades mentaux en traitement à la chlorpromazine. Congrès Méd. Alién. et Neurol. de France et des pays de langue française, Bordeaux, 1956.

Eicke W.J. - Ein eigentumliches Syndrom im oralen Bereich bei Megaphenapplikation. Nervenarzt, 27, pp. 418-419, 1956.

Ey H., Faure H., Rappard P. - Réactions d'intolérance vis à vis de la chlorpromazine. Colloque International sur la Chlorpromazine, Paris, 1955, in l'Encéphale, 45, 4, pp. 490-496, 1956.

Flügel F. - Neue klinische Beobachtungen zur Wirkung des Phenothiazinkörpers "Megaphen" auf psychische krankheitsbilder. Med. Klin., 48, p. 1027, 1953.

Flügel F. - Medicamentös bedingte Akinese Zustände. Congrès Neurol. Psych., Hambourg, sept. 1955.

Flügel F. - Ueber medicamentös erzengte parkinsonähnliche Zustandbilder. Med. Klin., 50, 15, pp. 634-635, 1955.

Flügel F., Bente D., Itil T.M. - Behaviour and EEG changes in parkinsonian states induced by prolonged treatment with chlorpromazine and reserpine. Electroencephalogr. & Clin. Neurophysiol., 8, 1956.

Flügel F. - Thérapeutique par médication neuroleptique obtenue en réalisant systématiquement des états parkinsoniformes. Colloque International sur la Chlorpromazine, Paris, 1955, in l'Encéphale, 45, 4, pp. 790-792, 1956.

Flügel F., Bente D. - Das akinetische-abulische Syndrom und seine Beidentung für die pharmakologische-psychiatrische Forschung.
Deut. Med. Wschrft., 81, 51, p. 207, 1956.

Flügel F., - Klinische Erfahrungen mit den sogennanten neuroleptischen Behandlungsverfahren (Megaphen und Reserpine).
Zentrslblatt ges. Neur. Psych., 140, 3, pp. 379-380, 1957.

Flügel F. - The akinetic-avolitional syndrome.
German Med. Month, 2, 51, 1957.

Flügel F. - Schlaf und Wirkungsmechanisms des sogneuroleptischen Behandlungsverfahren.
Arztl. Wchnschr., 12, 132, 1957.

Flügel F. - Neuroleptic treatment in schizophrenia.
IInd. Internat. Congress of Psych., Zurich, 1957, in "Psychopharmacology Frontiers", pp. 45, 48, Little, Brown & Co., Boston.

Fouks L., Lainé T., Largeot J., Pagot R. - Treatment of acute and chronic schizophrenic states.
IInd. Internat. Congress of Psych. Zurich, 1957, in "Psychopharmacology Frontiers", pp. 127-132, Little, Brown & Co., Boston.

Frey - Crises oculogyres aucours de traitements successifs par la réserpine et la chlorpromazine.
Ann. Méd. Psych., t. I, 3, p. 515, 1957.

Freyhan F.A. - Chlorpromazine-Reserpine. A.M.A.
Arch. Neurol. Psych., 73, 6, pp. 705-706, 1955.

Freyhan F.A. - Psychomotilitat, extrapyramidale Syndrom und Wirkungsweisen neuroleptischer Therapien (Chlorpromazine, Reserpin; Proclorperazin).
Nervenarzt, 28, II, p. 504, 1957.

Freyhan F.A. - Comments on the biological and psychopathological basis of individual variation in chlorpromazine therapy.
Colloque International sur la Chlorpromazine, Paris, 1955, in l'Encéphale, 45, 4, pp. 613-619, 1956.

Freyhan F.A. - Therapeutic implications of differential effects of new phenothiazine compounds.
Communication au New-York Divisional Meeting (Amer. Psych. Ass)., 6 nov. 1957.

Freyhan F.A. - Clinical and investigative aspects.
IInd. Internat. Congress of Psych., Zurich, 1957, in "Psychopharmacology Frontiers", pp. 7-14, Little, Brown & Co., Boston.

Furtado D. - Action de la chlorpromazine sur l'état de mal épileptique.
Rev. Esp. de Oto-Neuro-Oftalm., 105, pp. 83-84, 1956.

Gabriel H., Geiger G. - A propos du traitement des vomissements de la grossesse.
Bull. Fed.Gyn. Obst., 9, 5, pp. 597, 1957.

Gayral L., Dauty R. - Nouvelles chimiothépa ies en psychiatrie.
Rapport de Thérapeutique, Congrès aes Méd. Alién. et Neurol. de France et des pays de langue française, Lyon, 1957, in Comptes Rendus, pp. 561-810, Masson, édit.

de Gennes L., Bricaire H. - Accidents nerveux dus à un nouvel anti-émétique.
Presse Médicale, 65, n° 22, p. 499, 1957.

Géraud, Gayral - Accidents neurologiques et psychiques par la chlorpromazine.
Soc. d'Oto-Neuro-Ophtalm., Toulouse, 1er Juillet 1957, in Revue d'Oto-Neuro-Ophtalm., 29, 8, pp. 478-480, 1957.

Giacobini A.E., Odsterman E. - Troubles neurologiques et leur rapport avec un traitement par Hibernal.
Nord Médical, 52, 45, pp. 1547-1548, 1954.

Gomirato M.G. - Action des médicaments neuroplégiques sur le système nerveux végétatif (avec particulière référence à la réserpine).
Congrès Méd. Alién. et Neur. de France et des pays de langue française, Lyon, 1957, in Comptes Rendus, pp. 884-895, Masson, édit.

Grenell R., Mendelson J., Mcelroy W.D. - Effects of chlorpromazine on metabolism in central nervous system.
Arch. Neur. & Psychiatr. 73, pp. 347-351, 1955.

Gross A., Haase H.J. - Beitrag zur Psychosomatik "extrapyramidaler" Motilitätsstorung.
Arch. Psych. un Nervenkrankh., 192, 268, 1954.

Guiraud P. - Catatonie et syndromes extrapyramidaux.
Paris Méd. 27 oct. 1927.

Haas R.M. - Epidémie d'encéphalite médicamenteuse.
Rev. Prat., 7, 29, pp. 32-37, 1957.

Haase H.J. - Ueber Workommen und Deutung des psychomotorischen Parkinsonsyndroms bei Megaphen, b.z.w., Largactil Dauerbehandlung.
Der Nervenarzt, 25, 486, 1954.

Haase H.J. - Die Bedeutung des psychomotirischen Parkinsonsyndroms bei der Therapie mit Megaphen (Largactil) u. Serpasil. Zentr. f.d. Ges. Neurol. u. Psych., 133-3-4, pp. 150-151, 1955.

Haase H.J. - Psychiatriche Erfahrungen mit Megaphen (Largactil) und den Rauwolfia alkaloïd Serpasil unter dem Gesicht-Spunkt des psychomotorischen Parkinsonsyndroms.
Nervenarzt, 26, n° 12, pp. 507-510, 1955.

Haase H.J. - Ueber das Zusammenwirken psychischer Symptome und neurophysiologischer Vorgänge bei "extrapyramidaler" Motilitätsstörungen. Schweiz.
Arch. Neur. u Psych., 74, 180, 1955.

Haase H.J. - Ueber Begriff und Wirkungsweise des therapeutisch erstreben psychomotorischen Serpasil und Largactil Parkinsonsyndroms.
Mschr. Psychiatr., 131, pp. 201-214, 1956.

Haase H.J. - Experimentelle Analyse der Motorik bei mit Reserpin behandelten chorcatirken.
Nervenarzt, 28, 56, 1957.

Haase H.J. - The role of drug-induced extrapyramidal syndroms.
IInd. Intern. Congr. of Psych., Zurich, 1957, in "Psychopharmacology Frontiers", pp. 197-207, Little; Brown & Co., Boston.

Haase H.J. - La valeur thérapeutique des symptômes extrapyramidaux dans le traitement à la chlorpromazine et réserpine.
L'Encéphale, 47, 6, pp. 519-532, 1958.

Hacquard M., Mercier J., Dampt T. - Syndrome parkinsonien au cours d'un traitement par Largactil. Considérations physiopathologiques.
Réunion Psychiatrique de Strasbourg-Nancy, séance du 27 Nov. 1954.

Hall R.A., Jackson R.B. Swain J.M. - Neurotoxic reactions resulting from chlorpromazine administration.
J.A.M.A., 161, 3, pp. 214-218, 1956.

Hare E.H. - Unusual reaction to chlorpromazine.
Brit. Med. J., I, 5085, pp. 1462-1463, 1958.

Henne J. - Intoxication aigüe au cours d'une tentative de suicide par chlorpromazine.
Ann. Méd. Psych., juillet 1956, T. 2, pp. 309-314,n°2.

Hiebel G., Bonvallet M., Delle P. - Action de la chlorpromazine au niveau du système nerveux central
Sem. Hopitaux, 30, 37, pp. 2345-2353, 1954.

Hiob J., Hippius A. - Avoidance of physical side effects.
IInd. Internat. Congress of Psych., Zurich, 1957, in "Psychopharmacology Frontiers", pp. 209-214, Little, Brown & Co., Boston.

Himwich H.E., Rinaldi F. Willis D. - An examination of phenothiazine derivatives with comparison of their effects on the alerting reaction, chemical structure and therapeutic efficacity. J. Nerv & Ment.Dis.,124,53,1956.

Himwich H.E. - Research data exhibited at the Annual Meeting of The A.P.A.
Atlantic City, N.J., may 1955.

Hoff H. - Advantages and disadvantages of treatment with chlorpromazine and serpasil.
Colloque International sur la Chlorpromazine, Paris, 1955, in l'Encéphale, 45, 4, pp. 52-58, 1956.

Janzarik W. - Zur psychopathologie der Megaphenwirkung.
Nervenarzt, 25, 8, pp. 330-335, 1954.

Kinross-Wright V. - Complications of chlorpromazine treatment.
Dis. of Nerv. System, 16, 4, pp. 114-119, 1955.

Kinross-Wright V. - Phenothiazines in treatment.
IInd. Internat. Congress of Psych., Zurich, 1957, in "Psychopharmacology Frontiers", pp. 63-67, Little, Brown & Coe., Boston

Kirschner J. - The complications of chlorpromazine therapy.
Med. Ann. Dis. Columbia, 24, 12, pp. 635-640, 1955.

Kris E.B. - Psychopharmacological approach.
IInd Internat. Congress of psych., Zurich, 1957, in "Psychopharmacology Frontiers", pp. 69-72, Little, Brown & Coe., Boston.

Kulenkampf C., Tarnow G. - Ein eigentümliches Syndrom im oralen Bereich bei Megaphenapplikation.
Nervenarzt, 27, 4, pp. 178-180, 1956.

Labhardt F. - Technik, Nebenerscheinungen und Komplikationen der Largactiltherapie. Largactil Symposion, Bâle, 28,-XI-1953, in Schweitz Arch. Neurol. und Psych., 73, n° 1-2, pp. 309-338, 1953.

Lafon R., Duc N., Labauge R., Temple J.P. - Incidents et accidents liés à l'emploi de la chlorpromazine.
Colloque International sur la Chlorpromazine, Paris, 1955, in l'Encéphale, 45, 4, pp. 926-927, 1956.

Lafon R., Duc N., Minvielle J., Temple J.P. - Accidents psychomoteurs provoqués par la proclorpérazine. Essai d'interprétation physiopathologique.
Presse Médicale, 66, n°77, p. 1739, 1958.

Lambert P.A., Diederich A., Toulet M. - Incidents et complications des traitements par la Chlorpromazine employée isolément chez l'adulte.
Colloque International sur la Chlorpromazine, Paris, 1955, in l'Encéphale, 45, 4, pp. 929-947, 1956.

Lambert P.A., Beaujard M., Achaintre A., Broussolle P., Perrin J., Berthier C., Balvet P., Revol L., Requet A. - Essai thérapeutique d'un nouveau dérivé de la phénothiazine la lévomépromazine.
Ann. Méd. Psych., t. 2,Juillet 1957, pp. 291-296.

Lambert P.A., Perrin J., Revol L., Achaintre A., Balvet P., Beaujard M., Berthier C., Broussolle P., Requet A. - Essai de classification des neuroleptiques d'après leurs activités pharmacologiques en clinique.
Réunion Internationale de Psychopharmacologie, Rome, 1958.

Lambert P., Maurel H., Perrin J. - Pratique thérapeutique de quelques dérivés récents de la phénothiazine utilisés en psychiatrie.
Entretiens franco-allemands de thérapeutique psychiatrique, Lyon, Nov. 1959.

Landgrebe B. - Reserpine in clinical psychiatry.
IInd. Internat. Congress of Psych., Zurich, 1957, in "Psychopharmacology Frontiers", pp. 53-56, Little, Brown & Co., Boston.

Lassalle, Guarrigues, Plas - Dystonie d'attitude chez des malades traités par la chlorpromazine.
Ann. Méd. Psych., t I, n° 5, 115, pp. 919-922, 1957.

Launay J., Despature M. - Syndromes psychomoteurs et syndromes extrapyramidaux au cours de traitements prolongés par la chlorpromazine.
Ann. Méd. Psych., 114, 2, pp. 340-344, 1956.

Lecomte G., Certoux A., Garrabe J. - Efficacité de la proclorpérazine à doses modérées dans les états d'excitation.
Ann. Méd. Psych., 115, 5, pp. 922-928, 1957.

Lehmann H.E., Haurahan G.E. - Chlorpromazine, new inhibiting agent for psychomotor excitement and manic states.
Arch. Neur. Psych., Chicago, 71, 2, pp. 227-237, 1954.

Le Guillant - Le syndrome neuroleptique. Etude clinique et psychotechnique.
Ann. Méd. Psych., 115, n° 2, pp. 316-329, 1957.

Le Guillant - Le syndrome neuroleptique. Prévention et traitement.
Ann. Méd. Psych., 115, 2, pp. 329-338, 1957.

Lehmann H.E. - Ein hemmendes Mittel zur Kontrolle und Behandlung psychomotorischer Erregungzustande (Chlorpromazin, Largactil, Thorazin, Megaphen).
Nervenarzt, 25, 322, 1954.

Lehmann H.E. - A dynamic concept of the action of chlorpromazine at physiological and psychological levels.
L'Encéphale, 45, 4, pp. 813-818, 1956. (Colloque International sur la Chlorpromazine, Paris, 1955).

Lehmann H.E. - Concepts, rationale and research.
IInd. Internat. Congress of Psych., Zurich, 1957, in "Psychopharmacology Frontiers", pp. 21-30, Little, Brown & Co., Boston.

Leitao J.G. - Sur les inconvénients de la chlorpromazinothérapie.
Colloque International sur la Chlorpromazine, Paris, 1955, in l'Encéphale, 45, 4, pp. 508-512, 1956.

Lereboullet J., Benoît P. - Syndromes psychomoteurs déterminés par l'emploi des neuroleptiques.
Rev. Praticien, 21-5-1957.

Leroy C., Sigwald J. - Les myoclonies et épilepsies apparaissant chez certains malades au cours de l'administration de la chlorpromazine.
Colloque International sur la Chlorpromazine, Paris, 1955, in l'Encéphale, 45, 4, pp. 604-609, 1956.

Letailleur M., Morin J., Monnerie R. - Syndromes transitoires pseudo-parkinsoniens provoqué par la chlorpromazine. Colloque International sur la Chlorpromazine, Paris, 1955, in l'Encéphale, 45, 4, pp. 806-809, 1956.

Letailleur M., Morin J., Demay J. - Syndromes d'allure extra-pyramidale, crises oculogyres et chlorpromazine. Ann. Méd. Psych., 113, 4, pp. 639-645, 1955.

Lévy G. - Manifestations tardives de l'encéphalite épidémique. Thèse Paris, 1922.

Lhermitte J., Kyriaco N. - Protraction de la langue par spasme dans l'encéphalite prolongée. Rev. Neurol., 149, pp. 182-187, 1928.

Lit A.C. - Extrapyramidal Syndroom of Situatief Gedrag. The Hague, N.V. Ydo, p. 170, 1956.

Lomas L., Boardman R.H. Markowe M. - Complications of chlor-promazine therapy in 800 mental hospitalized patients. Lancet, 268, pp. 1144-1147, 1955.

Longo V.G., Von Berger G.P., Bovet D. - Action of nicotine and of the ganglioplégiques centraux on the electrical activity of the brain. J. Pharm. & Exper. Therap., 3, pp. 349-359, 1954.

Mahoudeau D., Dubrisay J., Corckett F. - Syndrome pseudo-tétanique transitoire consécutif à l'absorption d'un dérivé de la phénothiazine. Bull. et Mém. Soc. Méd. Hop., Paris, 73, 4-5-6, pp. 123-127, 1957.

Manceaux A.G., Sutter J.M., Pélicier Y., Girard Y., Escoute R.- Les accidents extrapyramidaux paroxystiques et précoces des médications neuroleptiques. Rev. Oto-Neuro-Ophtalm., 29, 5, pp. 275-278, 1957.

Marie P., Lévy G. - Le syndrome excito-moteur de l'encéphalite épidémique. Rev. Neurol. 36, 513, 1920.

Massonat J., Arroyo H. - Accidents d'intolérance grave à la proclorpérazine.
Presse Médicale, 66, 42, p. 963, 1958.

Marinesco G., Radovici A., Draganesco S. - Accès paroxystiques hypertoniques de déviation conjurée de la tête et des yeux au cours du parkinsonisme post-encéphalitique.
Rev. Neurol., 44, I, pp. 148-149, 1925.

Matet Y. - Accidents nerveuxdus au Stémétil chez l'enfant.
J. Méd. Orléanais, 8, pp. 71-74, 1957.

May R.H., Voegele G.E. - Parkinsonian reactions following chlorpromazine and reserpine.
A.M.A., Arch. Neur. and Psych. 75, 5, pp. 522-524, 1956.

Miletto G., Vallade L., Hugonencq H., Barrabino J.H. - Contribution à l'étude des effets électroencéphalographiques et électromyographiques obtenus par la proclorpérazine dans divers syndromes psychiatriques.
55e Congrès Méd. Alién. et Neurol. de France et des pays de langue française, Lyon, 1957, pp. 959-961, Masson, édit.

Molkhov J. - Les accidents nerveux de la proclorpérazine.
Thèse Paris, 1958.

Montassut - Crise comitiale et altération EEG au cours d'un traitement par chlorpromazine.
Ann. Méd. Psych., 113, n° 5, p. 804, 1955.

Mordret M.Y. - Contribution à l'étude des syndromes extrapyramidaux et psychomoteurs engendrés par les médicaments neuroleptiques.
Thèse Paris, 1957.

Mori G., Chicata M.A. - Inquietud psicomotriz como efecto secundario en os tratamientos con clorpromacina y reserpina.
Rev. de Neuro-Psiq., t. 10, n° 4, pp. 528-541, Lima, 1957.

Neveu P., L'Hermit M., Ruyer M. - Action préventive de la thiamine à hautes doses sur le syndrome neuroleptique de la chlorpromazine.
Ann. Méd. Psych. 116, n° 2, pp. 330-333, 1958.

O'Hara V.S. - Extrapyramidal reactions in patient treated by chlorpromazine.
New Engl. Med. J., 259, 17, pp. 826-828, 1958.

Pauly R. - Le syndrome strié du 6140 RP (Stémétil).
J. Méd. de Bordeaux, 15, I, pp. 21-23, 1958.

Payn S.R. - Cerebellar symptoms during reserpine treatment.
Am. J. of Psych. 113, I, p. 75, 1956.

Pellegrin J., Darcourt G. - Une fausse urgence neuro-chirurgicale. Accidents nerveux de la proclorpémazine.
Marseille Méd., 64, 10, pp. 697-703, 1957.

Pennington V.M. - Experience with various pharmaceuticals.
IInd Internat. Congress of Psych., Zurich, 1957, in "Psychopharmacology Frontiers", pp. 157-166, Little, Brown & Co., Boston.

Perrin J., Lambert P.A., Broussolle P., Balvet P., Beaujard M., Revol L., Achaintre A., Berthier C., Requet A. - Etude clinique d'un nouveau neuroleptique, le 7843 RP. I/ Résultats cliniques et psychopharmacodynamie originale. II/ Maniement, correction des complications neurologiques, conclusion.
56e Congrès Neurol. et Psych., Strasbourg, 1958, in Comptes Rendus, pp. 794-804, Masson, édit.

Perrin M., Haumonte T. - Incidents et effets secondaires observés au cours du traitement par la proclorpérazine.
Ann. Méd. Psych., 116, p. 159, 1958.

Perruzo L., Forni R.B. - Action de la chlorpromazine sur la respiration des tissus.
Presse Médicale, 61, p.1463, 1953.

Priori R., Schettini E. - Un syndrome moteur particulier au cours du traitement par la réserpine.
Riv. Di Neurol., 28, 5, pp. 512-518, 1958.

Quilicini F., Rollet M. - A propos des accidents dus à la proclorpérazine. (Trois observations).
Thérapie, 134, pp. 572-576, 1958.

Rance A.M. - Remarques sur la thérapeutique des affections psychiatriques par la chlorpromazine et la réserpine.
Colloque Internat. sur la Chlorpromazine, Paris, 1955, in l'Encéphale, 45, 4, pp. 477-487, 1956.

Rees L., Rathod N. - Autonomic responses as a pronostic aid in chlorpromazine thérapy of psychoses.
Colloque Internat. sur la Chlorpromazine, Paris, 1955, in l'Encéphale, 45, 4, pp. 668-671, 1956.

Revol A., Achaintre A., Balvet P., Beaujard M., Berthier C., Broussolle P., Lambert P.A., Perrin J., Requet A. - La thérapeutique par la Chlorpromazine en pratique psychiatrique. Masson, édit., 1956.

Riser, Géraud, Gayral - Les troubles nerveux au cours du traitement par les neuroleptiques et les nouveaux sédatifs tranquillisants.
Toulouse Médical, 59, n° 2, pp. 93-III, 1958.

Rummelle W.,- Kontrolle der Kreislaufregulation bei mit Largactil de Beltenhandelten patienten anhand eines modifizierten orthostaseversuches nach Schellung.
Arch. Schw. Neurol. Psych., 73, I-2, pp. 346-353, 1953.

Scarpazelos S - Traitement ambulatoire des psychonévroses.
Colloque Internat. sur la Chlorpromazine, Paris, 1955, in l'Encéphale, 45, 4, pp. 422-426, 1956.

Schonecker M - Ein Eigentümliches Syndrom im oralen bereich bei Megaphenapplikation. (Beitrag der Mitteilung von Kulenkampf und Tarnow).
Nervenarzt, 28, 12, pp. 550-553, 1957.

Schott B. - Bases pharmaco-dynamiques et indications thérapeutiques générales des neuroplégiques.
J. Médecine de Lyon, 838, pp. 925-932, 1954.

Schott B., Broussolle P. - Etude clinique des manifestations neurologiques liées à l'administration de proclorpémazine : leur place parmi les effets neurotropes des neuroleptiques.
Congrès des Méd. Alién. et Neurol. de France et des pays de langue française, Lyon, 1957, in Comptes Rendus, pp. 975-986, Masson, édit.

Selbach C., Selbach H. - Phenothiazinwirkung und somatopsychische Dynamik.
Nervenarzt, 27, pp. 145-149, 1956.

Sicard A. - Akathisie et tasikinésie.
Presse Médicale, 31, 23, pp. 265-266, 1923.

Sigwald J., Piot C. - Les dyskinésies de la langue. Etude clinique de 17 cas de mouvements anormaux de la langue et des muscles péribuccaux, de nature encéphalitique.
Sem. Hop., 29, 8, pp. 373-380, 1953.

Sigwald J. - Myoclonies rythmées bilatérales symétriques subaiguës. Action suspensive par chlorpromazine.
Rev. Neurol., 92, 2, pp. 89-95, 1955.

Sigwald J., Bouttier D., Soulas, Berges - Production passagère par la chimiothérapie, d'un signe de Babinski chez le sujet normal.
Rev. Neurol., 99, 2, pp. 294-295, 1958.

Sigwald J., Bouttier D., Courvoisier S. - Les accidents neurologiques des médications neuroleptiques.
XXIII Réunion Neurologique Internationale, Paris, 1959, Masson, édit.

Soucachet P., Doussinet P. d'Alteroches B. - Manifestations cliniques comitiales au cours du traitement par la chlorpromazine.
Rev. Neurol., 65, 6, p. 566, 1956.

Stachelin J.E. - Einige allgemeine Bemerkungen über die Largactil-therapie in der psychiatrischen Universitätsklinik Basel. Schweiz.
Arch. Neurol. und Psych., 73, 288, 1954.

Steck H. - Le syndrome extrapyramidal et diencéphalique au cours des traitements au largactil et au serpasil.
Ann. Méd. Psych., 2, 5, pp. 737-743, 1954.

Steck H. - Les nouveaux traitements médicamenteux des psychoses par les neuroplégiques.
Praxis, 44, 44, pp. 998-999, 1955.

Steck H. - Le syndrome extrapyramidal dans les cures de chlorpromazine et serpasil.
Colloque International. sur la Chlorpromazine, Paris, 1955, in l'Encéphale, 45, 4, pp. 783-789, 1956.

Stern F. - Die epidemische Encephalitis.
Springer, Berlin, 1928.

Tatlow W.F.T., Fisher C.M., Dobkin A.B. - The clinical effects of chlorpromazine in dyskinesia.
C.M.A.J., 71, pp. 380-381, 1954.

Terzian H. - Etude electroencéphalographique de l'action centrale de la chlorpromazine (4560 RP).
Sem. Hopitaux, 22 février 1954, n° 14.

Terzian H. - Etude expérimentale de l'action de la réserpine (serpasil) sur les structures nerveuses centrales.
Colloque Internat. sur la Chlorpromazine, Paris, 1955, in l'Encéphale, 45, 4, pp. 535-542, 1956.

Thiébaux M., Thiébaux R., Boyer R., Leborgne F., Kiffel M. - Note sur l'apparition de troubles extrapyramidaux au cours du traitement par le 4560 RP.
Ann. Méd. Psych., 112, 5, p. 732, 1954.

Thiébaux M., Gérardin J.B., Rousseaux G. - Les incidents dus à la réserpine : fréquente apparition de signes extrapyramidaux.
Ann. Méd. Psych., 114, I, p. 98, 1956.

Vallat J.N., Lepetit, Texier M. - Quelques réflexions sur les incidents et accidents par la chlorpromazine en pratique psychiatrique.
Colloque Internat. sur la Chlorpromazine, Paris, 1955, in l'Encéphale, 45, 4, pp. 484-489, 1956.

Walther-Buel H. - Action des médicaments neuroleptiques dans la maladie de Huntington.
Colloque Internat. sur la Chlorpromazine, Paris, 1955, in l'Encéphale, 45, 4, pp. 471-475, 1956.

Wende S., Ziolko H.V. - Neurologische Nebenwirkungen bei der Megaphentherapie. Arzt.
Wschr. 12, 34, p. 758, 1957.

Zambianchi A., Declich. M. - Caratteristiche elettromiografiche del tremore nella sindrome extrapiramidale da reserpina. Sym. sulla Reserp.e Clorpromazine.
Arch. Psicol. Neuro-Psich., 17, 2-3, pp. 520-524,1956.

Zambianchi A. - Echo du Symposium de Milan sur la réserpine et la chlorpromazine en psychiatrie.
Colloque Internat. sur la Chlorpromazine, Paris, 1955, in l'Encéphale, 45, 4, pp. 771-775, 1956.

BIBLIOGRAPHIE COMPLEMENTAIRE

concernant les galactorrhées

Abély P.-Ann. Méd. Psych., t.I, n° 4, p. 590, 1956.

Coppelman L.S. - Ann. Méd. Psych., t. I,N°2, p. 297, 1957.

Deshaies G., Richardeau N., Dechosal - Ann. Méd. Psych., t I, n° 3, pp. 417-476, 1957.

Durlach J. - Presse Médicale, 65, p. 2060, 1957.

Ey H., Faure H., Rappard P. - Colloque International sur la Chlorpromazine, Paris, 1955, in l'Encéphale, 45, 4, pp. 490-496, 1956.

Fouks, Lainé, Dariotis, Foucault, Bailly - Congrès Méd. Alién. et Neurol. de France et des pays de langue française, Nice, 1955, in Comptes Rendus, pp. 339, sp., Masson, édit.

Lambert P.A., Diederich A., Toulet M. - Colloque International sur la Chlorpromazine, Paris, 1955, in l'Encéphale, 45, 4, pp. 926-947, 1956.

Langeron P. - Annales d'Endocrinol., t. 16, n° 6, p. 883, 1955.

Overholser W. - Colloque International sur la Chlorpromazine, Paris 1955, in l'Encéphale, 45, 4, pp. 13-19, 1956.

Perrault M., Gautier J.C. - Sem. Hôp., 34, p. 400, 1958.

Winnik H.Z., Tennenbaum L. - Presse Médicale, 63, p.1092,1955.

Achaintre A., Lambert P.A., Beaujard M., Broussolle P., Berthier C., Balvet P., Requet A., Revol L. - Presse Médicale, 67, p. 1095, 1959.

Rives H., Py O., Rosier Y. - Journées franco-allemande sur la thérapeutique psychiatrique, Lyon, Nov. 1959, à paraître.

TABLE des MATIERES

	Pages
I - Introduction	
Préambule	1
Evolution des idées depuis 1952	2
Problèmes actuels	5
II - Description du syndrome neurologique	
Problème de la classification	7
Syndromes hyperkinétiques	10
Syndromes hypokinétiques	18
Modifications toniques isolées	21
Tremblement	22
Troubles sensitifs	24
Signes pyramidaux et autres troubles neurologiques	26
Signes neurovégétatifs	27
Rapports avec l'épilepsie	34
III - Etude statistique de 275 cas	
Conditions générales d'apparition	37
Fréquences diverses	37
Incidence globale	38
Fréquences particulières	39
Incidence de l'âge, du sexe, du terrain, du milieu, de la nature de la drogue, des doses, de la durée du traitement.	45 à 49
IV - Etude statistique de 275 cas (suite)	
Modalité d'évolution	
Incidence globale	
Incidence de divers facteurs	
Séquelles	50 à 58
V - Etude statistique de 275 cas (suite)	
Le problème de l'utilité thérapeutique. Incidence de la nature de la psychose traitée.	
La notion de corrélation	
Importance des éléments kinétiques chez 326 malades.	59 à 64
VI - Eléments d'interprétation	
Données de l'expérimentation animale	65
Données cliniques	66
Données neurophysiologiques et biochimiques	70
Données psychiatriques	72
VII - Thérapeutique	75
VIII - Conclusions	76
IX - Bibliographie générale	78
Bibliographie complémentaire concernant les galactorrhées.	102